doi:10.5937/pramed1704047M

PREGLEDNI ČLANCI

KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM LEČENIH TOPIRAMATOM

KORESPONDENT

NENAD MILOŠEVIĆ

Vlade Ćetkovića 17/11, Kosovska Mitrovica

mmnenad@yahoo.com

AUTORI

Milošević Nenad 1 2, Biševac Boban 3, Snežana Filipović Danić 1 2, Dejanović Mirjana 1, Mirić Marko 1, Milošević Jovana 1

1 Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Kliničko-bolnički centar Priština – Gračanica, Srbija
3 Klinika za neurologiju Kliničkog centra Niš, Srbija

SAŽETAK

Topiramat je noviji lek se jakim antiepileptičkim potencijalom, ali i mogućim neželjenim efektima, posebno na kognitivne funkcije. Ovaj pregled bavi se studijama koje su pratile uticaj topiramata na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. Najčešći neželjeni efekti topiramata obuhvatali su somnolenciju, psihomotornu usporenost, otežano pamćenje, poremaćaj koncentracije i pažnje i probleme u govoru. Većina studija je pokazala da visoke početne doze, brza titracija i primena u politerapiji povećavaju rizik od pojave kognitivnih smetnji nakon uvođenja topiramata. Pored toga, depresija i raniji početak bolesti takođe mogu doprineti pojavi kognitivnih neželjenih efekata, čak i pri niskim dozama leka. Iako je topiramat nesporno povezan sa rizikom od pojave kogniitivnih smetnji pojedine studije sugerišu na njihovu reverzibilnost. Ovo, uz visoku antiepileptičku efikasnost, obavezuje istraživače da nastave da tragaju za faktorima rizika i mehanizmima nastanka kognitivnih neželjenih efekata kako bi se definisao profil bolesnika koji bi od leka imali maksimalnu korist u kontroli epileptičkih napada uz odsutne ili prihvatljive neželjene efekte.

Ključne reči: Topiramat, kognitivne funkcije, epilepsija.

UVOD

Topiramat (TPM) se smatra jednim od najefikasnijih u grupi lekova za kontrolu epileptičkih napada [1]. Međutim, njegova primena udružena je sa čestom pojavom kognitivnih neželjenih efekata (KNE) kod bolesnika sa epilepsijom [2]. U odnosu na pojedinačne antiepileptičke lekove (AEL), TPM je bio predstavljen kao naročito problematičan, sa KNE koje je prijavilo 10 do 15% pacijenata [3]. U proučavanju novih AEL, TPM je imao najvišu učestalost neželjenih efekata, čak i na niskim dozama [1]. Najčešći neželjeni efekti na terapiji TPM bili su od strane centralnog nervnog sistema i obuhvatali su somnolenciju, psihomotornu usporenost, otežano pamćenje, poremaćaj koncentracije i pažnje i probleme u govoru [4]. Pad kognitivnih funkcija kod nakon

Studije o TPM ukazuju na visok nivo KNE, s tim da ima studija koje se zasnivaju na subjektivnim izjavama bolesnika [5,3]. Sa druge strane, brojne su studije koje su uključile formalnu procenu kognitivnih efekata pomoću neuropsiholoških testova. Ovo je važno jer pojedini bolesnici ne prijave nikakave kognitivne smetnje na tretmanu TPM, a neuropsihološki testovi pokažu značajna oštećenja [6]. Neki od ovih efekata bili su opisani kao „abnormalno mišljenje“, mentalno usporavanje i teškoće u nalaženju reči [7]. Drugi su svoje tegobe okarakterisali kao sporije ili otupelo mišljenje, oslabljeno shvatanje, teškoće u računanju, i otupljene mentalne reakcije [8]. Iako su kognitivne smetnje najčešći razlog zbog kojeg bolesnici prestaju da uzimaju TPM [9], poboljšana kontrola epileptičkih napada razlog je što većina bolesnika nastavlja sa uzimanjem leka [5].

Ovaj pregled bavi se studijama koje su pratile uticaj TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. U prvom delu date su studije koje su poredile kognitivno funkcionisanje nakon uvođenja TPM sa stanjem bez leka, kao i u odnosu na druge AEL. U nastavku, kognitivni profil TPM prati se kroz analizu uloge početne doze, brzine titriranja i doze održavanja leka. U posebnom odeljku su studije koje su se bavile mogućim mehanizmima nastanka KNE topiramata, a na kraju se pristupa pregledu stope održavanja leka što ima poseban značaj s obzirom na dokazanu efikasnost u kontroli epileptičkih napada. Nadamo se da će ovaj prikaz kognitivnog profila TPM pomoći u kreiranju budućih studija koje će olakšati pronalaženje rešenja kako bi se KNE izbegli ili bar sveli na, za bolesnike, prihvatljivu meru.

KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM PRE I NAKON UVOĐENJA TPM

Efekat TPM na pojedine kognitivne funkcije ili ukupno kognitivno funkcionisanje ispitivan je u brojnim studijama. Jedna od prvih studija procenjivala je raspon pažnje kod deset odraslih bolesnika sa epilepsijom, koji su primali TPM u proseku više od 3 meseca. Procena

pažnje digit-spen testom [raspon brojeva] vršena je nedeljno za vreme primene TPM. Veće doze TPM bile su povezane sa lošijim uspehom na merenju pažnje kod četiri od deset ispitanika [10]. U drugim studijama testiran je širi raspon kognitivnih sposobnosti. Mekareli i saradnici [11] su poredili kliničke i elektroencefalografske efekte TPM kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa epilepsijom kod kojih je lek primenjen kao dodatna terapija i našli značajne neželjene reakcije, a glavni problemi odnosili su se kognitivne promene i sedaciju. Doza od 100mg/dan bila je dovoljna da i kod zdravih dobrovoljaca dovede do blažih neželjenih efektata u smislu poremećaja pažnje, koncentracije, teškoća u govoru i pisanju. U jednoj domaćoj studiji (12), uprkos sporom uvođenju leka i niskim dozama održavanja (200mg/dan), TPM je pokazao nepovoljan učinak na širi raspon kognitivnih funkcija. Pri tome, glavni faktori rizika za razvoj kognitivnih smetnji bili su raniji početak epilepsije, prisustvo depresivnosti, manjak obrazovanja, lezije temporalnog ili frontalnog režnja i primena TPM u monoterapiji (12). Interesantno je, da je u istoj studiji zapažen i nepovoljan uticaj TPM na egzekutivne funkcije. Ovo je verovatno više povezano sa lokalizacijom epileptogene lezije u frontalnom, ali i temporalnom režnju, čiju su ulogu u egzekutivnom funkcionisanju pokazale brojne studije (13,14)

Opseg KNE kod bolesnika lečenih TPM je procenjen u objedinjenoj analizi randomizovanih kliničkih istraživanja u kojima je ovaj lek poređen sa placebom, a primenjen kao dodatna terapija farmakorezistentne fokalne epilepsije [15]. U ovim studijima, terapija TPM je započeta dozom od 100 mg/dan, a zatim je povećavana za 100-200 mg nedeljno do postizanja zadovoljavajuće kontrole napada. Najviše doze korišćene u ovim studijima bile su 1000 mg/dan. Ova analiza je otkrila nastanak KNE na dozno-povezan način, sa psihomotornim usporavanjem koje je zapaženo na najnižoj dozi od 200 mg/dan i jezičkim poremećajima koji su uočeni na dozi od 400 mg/dan ili više.

Lee i saradnici [16] su koristeći dva različita metodološka pristupa (suprotan redosled testiranja) pratili uticaj TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. U oba pristupa, primena TPM bila je povezana sa opadanjima na merenjima verbalne fluentnosti, pažnje, koncentracije i percepcijskih sposobnosti. Radna memorija, međutim, bila je pošteđena. Retrospektivna analiza Thompsona i saradnika [17] sprovedena je radi utvrđivanja KNE topiramata kao dodatne terapije kod pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom i prethodnim žalbama na kognitivne smetnje. Utvrđeno je značajno pogoršanje u verbalnoj fluentnosti, verbalnom učenju, i rasponu pažnje, nakon uvođenja TPM u dozi od 150 do 600mg/dan. Kada je TPM isključen ili je doza leka smanjena primećeno je poboljšanje na testovima navedenih funkcija [17]. Ipak, treba imati u vidu da je ova analiza imala svoja metodološka ograničenja, na šta su ukazali i sami autori.

KOGNTIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM LEČENIH TPM U ODNOSU NA BOLESNIKE LEČENE DRUGIM AEL

Poređenja TPM sa drugim AEL, standardnim i novijim, raspoloživa su u nekoliko studija. Martin i saradnici [18] su još, sada već davne, 1999. godine objavili svoje rezultate o različitim efektima tri nova AEL, topiramata, gabapentina i lamotrigina, kod zdravih mladih odraslih dobrovoljaca. Zdravi ispitanici na TPM dobijali su lek u dozi od 2,8 mg/kg (oko 200 mg/dan) sa povećenjem doze do od 100 mg/dan do postizanja doze od 5,7 mg/kg (oko 400 mg/dan) za 4 nedelje. Opsežno neuropsihološko testiranje obuhvatilo je procenu psihomotorne brzine, pažnje, jezika i pamćenja, a procenjivano je i raspoloženje. U grupi ispitanika koji su uzimali TPM bilo je lošijih skorova u pažnji i kategorijalnoj fluentnosti na testiranju 3 sata nakon velikih početnih doza. Ovi kognitivni efekti TPM su perzistirali nakon 2 i 4 nedelje. Međutim, pacijenti koji su uzimali druga dva AEL nisu pokazali nikakve značajne padove na neuropsihološkom testiraju 3 sata nakon velikih početnih doza, kao i nakon 2 i 4 nedelje. Mada su kognitivni deficiti TPM očigledni u poređenju sa drugim AEL, autori su ukazali na činjenicu da je povećenje doze TPM bilo brže nego što je uobičajeno korišćeno u kliničkim okolnostima. Pored toga, rezultati ove studije ukuzuju na nepovoljan kognitivni učinak TPM samo u prvom mesecu od uvođenja leka [18].

Kognitivni i bihevioralni efekti TPM poređeni su sa efektima lamotrigina i u jednoj studiji Meadora i saradnika. Autori su koristili duplo-slepi randomizovani dizajn u studiji sa 47 zdravih odraslih osoba sa periodom tretmana od 12 nedelja [19]. Subjekti su primali TPM ili lamotrigin u dozi od 300mg/dan, ali je ista postignuta nakon početne doze od 25mg/dan i postepenog titriranja. Neuropsihološka procena je uključila 17 merenja sa 41 promenljivom. Ispitanici su testirani na kraju svakog tretmana AEL i dva puta u stanju bez leka [pre početka tretmana i 1 mesec nakon prekida tretmana]. Direktno poređenje dva AEL je pokazalo značajno bolje performanse za lamotrigin na 80% (33/41) varijabli, a ni na jednoj za TPM. Poređenje TPM u odnosu na stanje bez leka je otkrilo značajno bolje rezultate za stanje bez leka na 88% (36/41) varijabli, a ni na jednoj za TPM [19].

Zanimanje za kognitivne efekte dva novija AEL, topiramata i lamotrigina, pokazali su i Kockelmann i saradnici [20]. U njihovoj studiji 42 bolesnika sa epilepsijom tretirano je TPM u politerapiji, a skorovi na opsežnom neuropsihološkom testiranju korelilari su sa nivoom leka u krvi. Bolesnici lečeni TPM imali su lošije neuropsihološke skorove nego bolesnici lečeni lamotriginom u 20 od 23 testa. TPM je pokazao nepovoljan uticaj na fonemsku verbalnu fluentnost, opseg pamćenja i radnu memoriju. I u drugim novijim studijama koje su poredile kognitivne učinke ova dva leka, TPM je u odnosu na lamotrigin pokazao nepovoljniji uticaj na kognitivne funkcije [21].

U jednoj starijoj studiji Aldenkampa i saradnika iz 1998. [22] korišćen je metod postepenog povećanja doze TPM od po 25 mg nedeljno, a efekat leka na kognitivne funkcije poređen je sa istim efektom valproata. Analiza neuropsiholoških skorova nije pokazala razlike između dva AEL na velikim kognitivnim varijablama nakon 20-to nedeljnog tretmana. Ovakvi rezultati sugerišu da TPM ima za posledicu rizik od razvoja KNE, ali se isti mogu sprečiti pomoću postupnog titriranja. I drugo, novije, istraživanje, istih autora [23], poredilo je kognitivne neželjene efekte TPM i valproata kao dodatne terapije karbamazepinu kod 59 bolesnika sa lokalizacijom-povezanom epilepsijom. Kratkoročna verbalna memorija, koja je merena Recognition of Words Test-om [test prepoznavanja reči], pokazala je smanjene rezultate i sa TPM i sa valproatom, iako je efekat TPM bio izraženiji pri poređenju bazičnih i titracionih rezultata. Testovi motorne brzine, brzine reagovanja, brzine obrade informa-

cija i pamćenja nisu pokazali statistički značajne razlike između TPM i valproata. Autori su zaključili da je razlika u kognitivnim efektima između TPM i valproata kao dodatnog tretmana bila mala i da bi postepeno uvođenje TPM moglo smanjiti opseg kognitivnog oštećenja [23].

Još jedna veća studija, Meador i saradnika, poredila je TPM i valproat kao dodatnu terapiju karbamazepinu [24]. Opsežan protokol studije uključio je kognitivnu procenu, procenu raspoloženja i kvaliteta života u randomiziranoj, duplo slepoj studiji. Nekoliko bolesnika na TPM je „otpalo“ te su rezultati neuropsihološke procene bili dostupni za 62 bolesnika. Doza održavanja za TPM bila je 400mg/dan, a za valproat 2250mg/dan i iste su postignute postepeno nakon 8 nedelja. Period održavanja trajao je 12 nedelja. Neuropsihološka testiranja sprovedena su tri puta za oba leka, bazično, na kraju titracije i na kraju perioda održavanja. Autori su dokazali veće slabljenje kod bolesnika na TPM nego kod onih na valproatu na zadacima fluentnosti govora i grafomotornom kodiranju [24].

Nedavno su Fritz i sar. sproveli otvorenu komparativnu randomiziranu studiju sa TPM i tiagabinom kao dodatnom terapijom, sa posebnim razmatranjem kognicije, rasploženja i kvaliteta života [25]. Bolesnici su farmakorezistentnom epilepsijom su nasumično podeljeni u dve grupe. Neuropsihološki testovi su rađeni pre početka terapije, posle povećanja doze (nakon 3 meseca), i tokom perioda održavanja (posle još 3 meseca). Neuropsihološkim testovima merene su inteligencija, pažnja, radna memorija, kratkoročno pamćenje i govor. Poređenja prvog i drugog merenja su otkrila značajno opadanje u fluentnosti govora, razumevanju govora i radnoj memoriji pri primeni TPM [25].

Nekoliko novih studija poredilo je kognitivne efekte TPM i levetiracetama. U studiji Meadora [26] bolesnici sa fokalnom epilepsijom testirani su pre uvođenja i nakon titracije jednog od ova dva AEL. Na prvom testiranju nije bilo razlike između grupa, dok su na drugom testiranju samo pacijenti koji su uzimali TPM imali lošije rezultate na merenjima kognitivne brzine, kratkoročne memorije i verbalne fluentnosti. Nepovoljan kognitivni uticaj potvrđen je i u drugim sličnim istraživanjima [27,28].

FAKTORI POVEZANI SA NEPOVOLJNIM UTICAJEM TPM NA KOGNICIJU

Uvođenje antiepileptičke terapije donelo je bolju kontrolu napada, ali i veći rizik razvoja kognitivnih smetnji. Prve studije koje su se bavile uticajem AEL na kogniciju pokazale su da je rizik od razvoja KNE nakon uvođenja entiepileptičke terapije veći ukoliko se terapija započinje visokim početnim dozama, brzom titracijom i primenom u politerapiji [29].

I studije o TPM pokazuju da je pad kognitivnih funkcija barem delom posledica visokih početnih doza i/ili brzog uvođenja TPM [20]. Manje doze TPM (≤ 200mg/dnevno) su, čini se, ređe povezane sa kognitivnim deficitima [30,31,32]. Retrospektivno proučavanje koje je obuhvatilo 470 bolesnika lečenih TPM preko 10 godina u tercijarnom epileptičkom centru procenjivalo je podnošljivost TPM [33]. Autori su ukazali da bi sa malim početnim dozama i postepenim povećevanjem doze mogla da postigne kontrola napada pri nižim dozama TPM (300 mg/dan) minimalizirajući kognitivno narušavanje. Još jedna slična studija je sugerisala da bi postepeno uvođenje TPM moglo smanjiti opseg KNE [23]. Vodeći se datim sugestijama, u nekoliko naših studija bolesnici sa epilepsijom tretirani su niskim dozama TPM postignutim sporim povećenjem doze [34,35]. Uprkos početnoj dozi od 25mg/dan i sporoj titraciji leka (25mg svake druge nedelje) TPM je pokazao nepovoljan uticaj na kogniciju merenu opsežnom neuropsihološkom procenom.

U početnim kliničkim studijama [36], u kojima su korišćene visoke doze TPM od 600 do1000 mg/dan, kod pacijenata sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom došlo je do značajnog oštećenja kognitivnog funkcionisanja. Primena visokih doza TPM bila je praćena somnolencijom, psihomotornom usporenošću, poremećajima govora i teškoćama u pažnji. U drugoj studiji [3], minimalno povećanje doze od 25mg nedeljno, pokazalo je najređe prekide terapije zbog kognitivnih smetnji. Međutim, u studiji Aldenkampa i saradnika [23], uprkos optimalnim uslovima (relativno niske doze, sporije povećanje doza) pronađeno je kognitivno slabljenje u verbalnim memorijskim funkcijama. Autori jedne studije [19], u kojoj je TPM pokazao znatno lošiji uticaj na kognitivno i bihejvioralno funkcionisanje u odnosu na lamotrigin, pretpostavili su da bi visoki nivoi TPM u plazmi mogli da budu uzrok takvih odnosa. Ipak, i kada su subjekti sa nivoom TPM iznad 8 ¤g/mL isključeni, niti jedna varijabla nije bila u korist TPM, a čak 46% varijabli je i dalje bilo u korist lamotrigina [19].

Sa ciljem da istraži vezu između slučajeva neželjenih efekata TPM, koncentracije u plazmi i doziranja, nedavno je sprovedena prospektivna studija kod pacijenata sa lošom kontrolom epilepsije tretiranih TPM, pretežno u kombinaciji sa drugim antiepileptičkim lekovima. Razlika koncenracije TPM u plazmi i doze TPM (mg/kg) kod bolesnika bez neželjenih efekata i pacijenata koji su dobili neželjene efekte bila je statistički značajna za poremećaj mišljenja, opadanje koncentracije, probleme sa govorom, pospanost, kao i pad telesne težine, vrtoglavicu, ataksiju, povećanje frekvencije napada i parestezije [37]. Da bi se izbegli navedeni neželjeni efekti, autori pomenute studije preporučuju početno održavanje koncentracije u plazmi ispod 4 ¤g/mL, a u vezi sa doziranjem TPM, sugerišu početno održavanje doze TPM od 100 mg (~1,5 mg/kg) ili niže. Ipak treba imati u vidu da su ovi zaključci dati na osnovu relativno malog broja bolesnika.

Pojedine studije sugerišu da su neželjeni efekti TPM, povezani sa CNS-om, znatno manje izraženi kada se lek primenjuje u monoterapiji [38]. Inspirisani ovim nalazima Tatum i sar. [3] su diskutovali o tome da akutni neželjeni efekti TPM potencijalno reflektuju aditivne efekte politerapije.

MEHANIZMI DELOVANJA TPM NA KOGNITIVNE FUNKCIJE

Mnogi AEL, uključujući TPM, povećavaju kortikalnu koncentraciju Gama-aminobuterne kiseline (GABA) [39,40]. GABA-ergična disfunkcija u prefrontalnom korteksu bi mogla dovesti do mentalnog usporavanja, a posledično širenja ove disfunkcije prema dorzolateralnim područjima, uključujući Brokinu areu i temporalne oblasti, moglo bi da dovede do oštećenja govora i smetnji sa pamćenjem. Tako, upotreba AEL koji primarno ne deluju na GABA-ergičnu neurotransmisiju, kao na primer lamotrigina, manje je povezana sa izraženim kognitivnim i bihevioralnim oštećenjima [41].

Funkcionalna magnetna rezonanca (fMR) je potvrdila da tretman TPM zaista remeti obradu informacija u pre-

frontalnom korteksu [42]. Ovo je demonstrirano pomoću Stroop testa [43], testa prefrontalne funkcije. Uspeh u ovom testu je često vidjen kao opšti indeks kognitive fleksibilnosti, pažnje i egzekutivnih funkcija prefrontalne kore i sposobnosti detekcije greške od strane prednjeg cingularnog korteksa. U zdravih pojedinaca, ova dva moždana područja su selektivno aktivirana za vreme izvođenja Stroop testa, i mogu biti lako otkriveni na fMR prikazu. Nakon terapije TPM, međutim, ova strukturirana kortikalna aktivnost je poremećena [42].

Roberts i saradnici su u svojoj studiji [44] razmarali mehanizme delovanja TPM i levetiracetama kod bolesnika lečenih ovim lekovima, sa ciljem da razjasne njihove efekte na raspoloženje. Autori su našli deprimirajuće efekte TPM, koji bi mogli biti vezani za predominantnu potentnost za GABA receptore. I drugi istraživači [31] su spekulisali da bi nepovoljan kognitivni učinak TPM mogao da bude posledica potenciranja GABA-ergične inhibicije, ali se ovako pojednostavljen model treba potvrditi i u dodatnim ispitivanjima [31].

Tragajući za rešenjem misterije pojave KNE kod nekih bolesnika sa epilepsijom i pri niskim dozama, u ranije objavljenim studijama pratili smo ulogu nekih od kliničkih karakteristika bolesnika sa epilepsijom. U prvoj studiji [34] viši depresivni skorovi bili su povezani sa slabijim uspehom bolesnika sa epilepsijom na merenju pažnje, egzekutivnih funkcija, verbalnog i vizuelnog pamćenja. U drugoj studiji raniji početak bolesti bio je povezan sa većim rizikom od pojave kognitivnih smetnji nakon uvođenja TPM [35]. Još jedna naša studija potvrdila je mogućnost nepovoljnog uticaja TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom [45]. Dobijeni rezultati su pokazali da postoji povezanost uspeha u kontroli napada i pojave KNE nakon postizanja stabilne doze TPM od 200mg/dan. Kako se smanjivao broj napada tako su se remetile kognitivne funkcije bolesnika sa epilepsijom praćenih u studiji. Ovo nagoveštava da TPM istim mehanizmom ostvaruje pozitivno terapijsko dejstvo i nepovoljan uticaj na kogniciju osoba sa epilepsijom [45].

DUGOROČNI EFEKTI TPM NA KOGNICIJU

S obzirom da TPM postiže dobru kontrolu napada, a nepovoljan kognitivni profil značajno smanjuje korist od povoljnog učinka, postoji opravdano interesovanje za trajanjem kognitivnih smetnji nakon uvođenja leka. Raduju nalazi Majkowskog i saradnika iz velike (264 pojedinaca) multicentrične, duplo slepe, placebo kontrolisane 12-to nedeljne studije sa dozom TPM od 200 mg/dan koji je dodat karbamazepinu kod odraslih bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom. Autori su pokazali da su neželjeni efekati dodatne terapije TPM prolazni, te sugerišu da se može očekivati njihovo smanjenje tokom kontinuirane terapije [46].

Podaci iz druge velike studije sprovedene na 701 bolesniku sa epilepsijom, pokazuju da su žalbe na kognitivne smetnje najčešći razlog za prestanak terapije TPM [3]. Najčešća žalba bila je psihomotorna usporenost. Ipak pacijenti su izabrali da nastave sa terapijom, sa delimičnim ili značajnim poboljšanjem kontrole napada i opšteg toka bolesti tokom terapije. Autori su zaključili da će većina bolesnika koji su lečeni TPM nastaviti sa terapijom duže od 6 meseci. Druge studije su pokazale da će nešto više od polovine bolesnika tretiranih TPM nastaviti sa terapijom duže od godinu dana [47], dok će trećina nastaviti sa lečenjem ovim lekom više od tri godine [48]. U poređenju sa drugim AEL, prekid terapije zbog neželjenih efekata češći je na TPM nego lamotriginu, gabapentinu ili tiagabinu [49].

ZAKLJUČAK

Povoljnim učinkom u kontroli epileptičkih napada, TPM je brzo posle uvođenja u kliničku praksu postao zanimljiv i poželjan izbor. Ipak, kliničko iskustvo i studije sa formalnom neuropsihološkom procenom pokazale su i njegovu drugu, lošu stranu. Visoka učestalost i širog opseg kognitivnih smetnji nakon uvođenja leka bili su najčešći razlog prestanka uzimanja leka. Većina studija je pokazala da visoke početne doze, brza titracija i primena u politerapiji povećavaju rizik od pojave KNE nakon uvođenja leka. Naše ranije objavljene studije su pokazale da depresija i raniji početak bolesti takođe mogu doprineti pojavi KNE čak i pri niskim dozama. Većina autora spekuliše da su KNE topiramata posledica potenciranja inhibitornih neurotransmiterskih procesa, posebno u prefrontalnim regionima. Potenciranje GABA-ergične inhibicije jedan je od značajnih mehanizama dejstva TPM, te je sasvim verovatno da ovaj lek istim mehanizmima ostvaruje i povoljno antiepileptičko dejstvo i nepovoljan kognitivni uticaj, na šta ukazuju i naši nalazi o povezanosti kontrole napada i pojave KNE nakon uvođenja TPM. Iako je TPM nesporno povezan sa rizikom od pojave KNE, pojedine studije sugerišu reverzibilnost kognitivnih smetnji. Ovo, uz njegovu potvrđenu antiepileptičku potentnost, obavezuje istraživače da nastave da tragaju za faktorima rizika i mehanizmima nastanka KNE. Time će se olakšati definisanje profila bolesnika koji će od leka imati maksimalnu korist u kontroli epileptičkih napada uz odsutne ili prihvatljive neželjene pojave. Nadamo se da će naš pregled dati podstrek u deljem radu na ovom problemu.

LITERATURA

1. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. Epilepsia 1999;40: 590–600.
2. Khan A, Faught E, Gilliam F, et al. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. Seizure 1999;8: 235–7.
3. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.; PADS Investigators. Postmarketing experience with topiramate and cognition. Epilepsia 2001;42: 1134–40
4. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. Clin Ther 1997;19: 1294–308.
5. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. Neurology 1999;53:53–67.

6. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, et al. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy: a cautionary note. Can J Neurol Sci 1999;26: 271–3.
7. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. Seizure 1998;7: 207–11.
8. Jones MW. Topiramate: safety and tolerability. Can J Neurol Sci 1998;25: S13–5.
9. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. Seizure. 2008;17[1]:19-26.
10. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. Epilepsy Res 1997;27: 29–32.
11. Mecarelli O, Piacenti A, Pulitano P, Vicenzini E, Rizzo C, Rinalduzzi S, et al. Clinical and electroencephalographic effects of topiramate in patients with epilepsy and healthy volunteers. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 284-9.
12. Milošević N. Analiza faktora rizika za pojavu kognitivnih neželjenih efekata topiramata u terapiji epilepsije. Magistarska teza. Beograd, 2009.
13. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2012; 98(1):1-13.
14. Milošević N. Analiza faktora rizika za pojavu poremećaja egzekutivnih funkcija kod bolesnika sa temporalnom lobarnom epilepsijom. Doktorska disertacija. Kosovska Mitrovica, 2014.
15. Reife RA, Pledger GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. Epilepsia 1997; 38: 31–3.
16. Lee S, Sziklas V, Andermann F, Farnham S, Risse G, Gustafson M. The Effects of Adjunctive Topiramate on Cognitive Function in Patients with Epilepsy Epilepsia. 2003; 44: 339.
17. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, et al. Effects of topiramate on cognitive function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69: 636–41.
18. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. Neurology 1999;52: 321–7.
19. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Verz MA, Fessler AJ, et al. Gognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. Neurology 2005; 64: 2108-2114.
20. Kockelmann E, Elger ChE and Helmstaedter Ch. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. Epilepsy & Behavior 2004; 5: 716-721.
21. Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. Neurology. 2006;67[3]:400-6,
22. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A randomized observer-blind clinical study comparing the cognitive effects of topiramate versus valproate in a first-line add-on design. Epilepsia 1998;39: 188 9.
23. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2000;41: 1167–78.
24. K.J. Meador, D.W. Loring, J.F. Hulihan, M. Kamin and R. Karim, Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. Neurology. 2003; 60[9]:1483-8.
25. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE and Helmstaedter C Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy.Epilepsy & Behavior. 2005; 6: 373-381
26. Meador KJ. Cognitive Effects of Levetiracetam versus Topiramate. Epilepsy Curr 2008;8:64-5.
27. Bootsma HP, Aldenkamp AP, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognition: Patient Perceived Cognitive Problems of Topiramate versus Levetiracetam in Clinical Practice. Epilepsia. 2006; 47: 24-7.
28. Gomer B, Wagner K, Frings L et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. Epilepsy Behav. 2007;10:486-94.
29. Ortinski P. and Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 2004; 5: 60-65.
30. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment.resistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002; 106:183-9.
31. Baeta E , Santana I, Castro G, Goncalves S, Goncalves T, Carmo I, et al. Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy. Rev Neurol 2002; 16-30: 737 41.
32. Edwards KR, Potter DL, Wu SC, et al. Topiramate in the prevenrtive treatment of episodic migraine: a combined analisys from pilot, double-blind, placebo-controlled triels. CNS Spectr 2003; 8: 428-32.
33. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. Epilepsy Behav 2004;5: 380–7.
34. Milošević N, Sokić D, Ristić A et al. Depresija kao faktor rizika za razvoj kognitivnih neželjenih efekata topiramata u terapiji epilepsije. Praxis medica 2009; Vol. 37; 65-68.
35. Milošević N, Nenadović M, Šternić N et al. Uloga uzrasta na početku epilepsije u pojavi kognitivnih poremećaja nakon uvođenja topiramata. Praxis medica 2012. Vol 41 [3-4]; 1-4.

36. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. Neurology 1996;46: 1678–83.
37. Froscher W, Schier KR, Hoffmann M, Meyer A, May TW, Rambeck B, et al. Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. Epileptic Disord. 2005 Sep;7[3]:237-48.
38. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects and antiepileptic drugs. Lancet 2001; 357: 216-222.
39. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? Lancet Neurol 2003; 2: 725-730.
40. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. Epilepsia 2001;42: 543–8.
41. Aldenkamp AP, Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. Epilepsy Behav 2001;2: 85–91.
42. Aldenkamp AP, Bodde N. Behavior, cognition and epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl. 2005;182:19-25.
43. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. J Exp Psychol 1935;1, 643–62.
44. Roberts GM, Majoie HJ, Leenen LA, Bootsma HP, Kessels AG, Aldenkamp AP, et al. Ketter's hypothesis of the mood effects of antiepileptic drugs coupled to the mechanism of action of topiramate and levetiracetam. Epilepsy Behav. 2005; 6: 366-72.
45. Milošević N, Sokić D, Ristić A et al. Odnos efikasnosti topiramata u kontroli epileptičkih napada i pojave kognitivnih neželjenih efekata. Praxis medica 2010. Vol 38 [1-2]; 61-64.
46. Majkowski J, Neto W, Wapenaar R and Van Oene J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. Epilepsia 2005; 46: 648-53.
47. Kellet MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66: 759–63.
48. Lhatoo SD, Wong IC and Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 388-43.
49. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. The new antiepileptic drugs:a systemic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997;38: 859–80.

ENGLISH

COGNITIVE FUNCTIONS OF PATIENTS WITH EPILEPSY TREATED BY TOPIRAMATE

Milošević Nenad[1,2], Biševac Boban[3], Snežana Filipović Danić[1,2], Dejanović Mirjana[1], Mirić Marko[1], Milošević Jovana[1]

[1]Faculty of medicine, University of Prishtina, Kosovska Mitrovica, Serbia
[2] Clinical-hospital center Prishtina – Gracanica, Serbia
[3]Departmant of neurology, Clinical center Nis, Serbia

SUMMARY
Topiramate is a newer drug with a strong antiepileptic potential, but also with adverse effects, especially on cognitive functions. This review deals with the study covering the impact of topiramate on cognition in patients with epilepsy. The most common side effects are included somnolence, psychomotor slowing, difficulty in memory, concentration and attention disorder and problems with speaking. Most studies have shown that a high initial dose, rapid titration and application in polytherapy increase the risk of cognitive impairment after-introduction of topiramate. In addition, depression and early onset of the disease can also contribute to cognitive adverse effects, even at low doses of the drug. Although topiramate indisputably linked to the risk of interference cognitive impairments, some studies suggest their reversibility. This, together with high efficiency antiepileptic obliges researchers to continue searching for the risk factors and mechanisms of cognitive side effects in order to define the profile of patients who would be of maximum benefit of the drug in controlling seizures with absent or acceptable side effects.
Key words: Topiramate, cognitive functions, epilepsy.