

ДЕПРЕСИЈА КАО ФАКТОР РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ КОГНИТИВНИХ НЕЖЕЉЕНИХ ЕФЕКТА ТОПИРАМАТА У ТЕРАПИЈИ ЕПИЛЕПСИЈЕ

Милошевић Н.¹, Сокић Д.², Ристић А.², Витошевић З.¹, Петровић Н.¹,
Трајковић Г.¹, Митровић В.¹, Вукотић М.¹, Радић И.¹

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за неурологију, Клинички центар Србије

DEPRESSION AS RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF THE COGNITIVE ADVERSE EVENTS OF TOPIRAMATE IN THE THERAPY OF EPILEPSY

Милошевић Н.¹, Сокић Д.², Ристић А.², Витошевић З.¹, Петровић Н.¹,
Трајковић Г.¹, Митровић В.¹, Вукотић М.¹, Радић И.¹

¹Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²Institute of neurology Clinical center of Serbia

SUMMARY

Patients with epilepsy more often than healthy individual have cognitive disorders, what may be the result of different factors, among which significant place occupy the treatment with antiepileptic drugs. Topiramate is the new anti-epileptic drug, which is related with high efficiency in the reduction seizures, and also with high prevalence of cognitive adverse events. Purpose of our study is to clarify the role of depression in developing cognitive adverse events during therapy with topiramate in patients with refractory epilepsy. In the prospective study we followed 40 adult patients with refractory epilepsy, which treatment took place on the Institute of neurology Clinical center of Serbia. All patients are neuropsychological tested twice. First time before the start of therapy with topiramate on basic antiepileptic therapy, and next time two months after the achieving of stable dose of 200mg/day. We used neuropsychological tests for evaluation attention, concentration, visual and verbal memory, speech, executive functions, divergent opinion and visual construction abilities. For estimate degree of depression we used Hamilton's scale of depression. Patients with the depressive manifestation had lower scores on cognitive tests in comparison to patients without the depression, before and after introduction topiramate. More the score of depression was larger, the scores of neuropsychological tests have been worse. Depression has bad influence on the cognitive functioning and her presence in the patients with epilepsy increases the risk from development of cognitive adverse events of topiramate.

Key words: Topiramate, Cognitive adverse events, Depression, Epilepsy.

САЖЕТАК

Болесници са епилепсијом чешће него здраве особе имају когнитивне сметње, што може бити резултат различитих фактора, међу којима значајно место заузима примена антиепилептичке терапије. Топирамат је нови антиепилептички лек повезан са високом ефикасношћу у редукцији напада, али и високом преваленцијом когнитивних нежељених ефеката. Циљ нашег истраживања је да дефинише улогу депресије у појави когнитивних дисфункција код болесника са фармакорезистентном епилепсијом лечених топираматом. Проспективном студијом праћено је 40 одраслих болесника са фармакорезистентном епилепсијом лечених на Институту за неурологију Клиничког центра Србије. Сви болесници су неуропсихолошки тестирани два пута. Први пут пре почетка терапије топираматом на базичној антиепилептичној терапији, а други пут два месеца након постизања стабилне дозе од 200мг/дан. Коришћени су неуропсихолошки тестови за процену пажње, концентрације, визуелног и вербалног памћења, говора, егзекутивних функција, дивергентног мишљења и визуоконструкционих способности. За процену степена депресивности коришћена је Хамилтонова скала депресије. Болесници са депресивним испољавањем имали су ниже скорове на когнитивним мерењима у односу на оне без депресије, пре и након увођења топирамата. Што је степен депресивности био већи то су скорови на неуропсихолошким тестовима били лошији. Депресија има неповољан утицај на когнитивно функционисање и њено присуство код болесника са епилепсијом повећава ризик од развоја когнитивних нежељених ефеката топирамата.

Кључне речи: Топирамат, Когнитивни нежељени ефекти, Депресија, Епилепсија.

УВОД

Болесници са епилепсијом чешће него здраве особе имају когнитивне сметње, што може бити резултат различитих фактора: штетног дејства основне болести, самих напада, ефеката субклиничких епилептиформних пражњења, поремећаја спавања, нежељених ефеката антиепилептичких лекова (АЕЛ), немогућности адекватне едукације у развојном периоду, психосоцијалних и других фактора (1,2,3). Многобројне студије су показале да терапија АЕЛ може имати последице на когнитивне функције (4,5,6). С обзиром да је примена АЕЛ главни терапијски поступак у лечењу епилепсије, когнитивни нежељени ефекти (КНЕ) антиепилептичке терапије могу значајно умањити корист од лечења. Неповољан утицај антиепилептичке терапије нарочито је важан за оне којима је потребна максимална когнитивна ефикасност за посао школовање или друге дневне активности (7).

Топирамат (ТПМ) је нови антиепилептик који се сматра једним од најефикаснијих АЕЛ, са вишеструким механизмима деловања. ТПМ блокира волтажнo-зависне натријумове канале, потенцира ГАБА-ергичну трансмисију, блокира глутаматом посредовану неурo-ексцитаторну активност, редукује амплитуду волтажнo-зависних калцијумових струја и инхибира II и IV тип карбоанхидразе. ТПМ делује на фокусне нападе са и без секундарне генерализације, примарно генерализоване нападе, миоклоничне и атоничне нападе и нападе у склопу Lenoks-Gastoovog и Vestovog синдрома, док ефекат на апсансне нападе није познат (8).

Поред тога што је ефикасан у терапији епилептичких напада, примена ТПМ је, нажалост, често удружена са високом преваленцијом КНЕ. У проучавању нових АЕЛ-а, ТПМ је имао највишу учесталост нежељених ефеката, чак и на ниским дозама (9). Најчешћи нежељени ефекти на терапији ТПМ били су од стране ЦНС-а и обухватили су сомноленцију, психомоторну успореност, отежано памћење, поремаћај пажње и концентрације, као и проблеме у говору (10). Клиничка пракса показује да су, код већине болесника, тегобе привремене и да се губе после периода адаптације од неколико недеља. Међутим, код 20-40% болесника тегобе су трајне или се само ублаже, што можда зависи од различитих додатних фактора, који могу имати неповољан утицај на когнитивно функционисање. Најупадљивији ефекат могу имати специфичне лезије мозга, успех терапије и присуство депресивности (11).

Интериктална депресија или депресивни симптоми су учестали и озбиљан психијатријски проблем у пацијената са епилепсијом. Депресија може имати значајне последице укључујући појачану употребу лекова, слаб квалитет живота, социјалну немоћ и повећан морталитет. Депресивна испољавање код особа са епилепсијом могу се јавити перииктусно и интериктусно. Депресија у епилепсији варира у широком распону, од обичних „нерасположења“, па све до тешких депресивних испољавања којима болесник себи угрожава живот (12).

У факторе ризика за депресију код особа са епилепсијом спадају: позитивна анамнеза депресије код чланова породице, раније епизоде депресије, рани почетак епилепсије, рефрактерни епилептични напади, епилепсија темпоралног режња, политерапија са седативним АЕЛ, стигма, недавна ресекција темпоралног режња, незапосленост и смањена социјална подршка. Код већине болесника постоји већи број фактора ризика (хередитарних, развојних, психосоцијалних и неурo-биолошких) који делују кумулативно (13).

Недавни извештаји сугеришу да су пацијенти са депресијом склонији развоју КНЕ при примени ТПМ (11). Међутим овај закључак донет је на основу клиничке процене без примене формалног психометријског теста за процену депресије, што захтева додатну проверу.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања је да дефинише улогу депресије у појави когнитивних дисфункција код болесника са епилепсијом лечених топираматом.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Проспективном студијом обухваћено је 40 (24 женског и 16 мушког пола) одраслих болесника са фармакорезистентном епилепсијом лечених на Институту за неурологију Клиничког центра Србије. Истраживање је спроведено у периоду од децембра 2005. до априла 2007. године. Свим болесницима урађена је стандардна неуролошка обрада, ЕЕГ, неуропсихолошко тестирање и процена депресивности. ТПМ је у терапију укључен након првог неуропсихолошког тестирања ниском почетном дозом од 25мг/дан. Спора титрација спроведена је постепеним повећањем дозе сваке друге недеље за 25мг/дан до постизања стабилне дозе од 200мг/дан. Доза је подељена и аплицирана два пута у току дана. Поступак је био идентичан код свих пацијената.

Неуропсихолошки протокол. Болесници су неуропсихолошки тестирани два пута. Први пут пре почетка терапије ТПМ на базичној антиепилептичној терапији, а други пут два месеца након постизања стабилне дозе ТПМ. Примењеним неуропсихолошким тестова процењиване су наведене когнитивне функције:

Пажња и концентрација су анализиране коришћењем Trail Making Тест (ТМТ), Ревидирана Wechsler-ова скала памћења (WMS-R) и Viskonsinovog теста сортирања карата (немогућност одржавања сета).

Памћење је тестирано Рејовим тестом аудитивног вербалног учења и памћења (RAVLT) за процену више аспеката вербалног памћења; Тестом цртања Rej-Osteritove-ове сложене фигуре (RCF) по сећању након 40 минута, за процену дугорочног визуелног памћења; субтестовима из WMS-R (распон бројева и невербални распон пажње) за процену непосредног вербалног и невербалног упамћивања.

Говор је испитиван проценом спонтаног говора (флуентност, артикулација, грамагичност, номинација) и коришћењем формалних тестова и то: Бостонским тестом за испитивање афазии (BDAE) и Тестовима фо-

немске (S/K/L) и категоријалне флуентности (KF) говора. Артикулација оцењивана квалитативно је могла бити нормална, крута или изобличена.

С обзиром да тестови флуентности говора захтевају продуктивност и креативност (што су одлике дивергентног мишљења), тестови фонемске и категоријалне флуентности су коришћени и у процени *девергентног мишљења*.

Егзекутивне функције процењиване су применом два теста: *Viskopsin* тест сортирања карата (WCST), у оквиру кога су анализиране три варијабле (број постигнутих категорија, персеверативни одговори и немогућност одржавања сета).

За процену *визуоконструкционих способности* у две димензије коришћен је Реј-Остерит-ов тест сложене фигуре (RCF) и то први део-копирање.

Процена депресивности. За процену степена депресивности коришћена је Хамилтонова скала депресије. Процена депресивности је спроведена непосредно након неуропсихолошког тестирања, пре увођења ТПМ и након постизања стабилне дозе лека. Степен депресивности процењиван је на основу укупног скор добијеног сабирањем свих одговора болесника на постављена питања. Скор мањи од 17 узима се као нормалан, скор између 17 и 23 као блага депресија, док се скор од 23 и више сматра тешком депресијом.

РЕЗУЛТАТИ

Процена депресивности *Hamiltonovom* скалом депресије пре почетка терапије ТПМ и два месеца након постизања стабилне терапијске дозе показала је незнатно смањење броја болесника са депресијом након увођења овог лека (Табела 1.).

Табела 1. - Депресивност болесника пре и после увођења ТПМ.

Степен депресивности	Пре примене ТПМ		На стабилној дози ТПМ	
	n	%	n	%
Нормалан	22	55	22	55
Блага депресија	10	25	10	25
Тешка депресија	8	20	8	20
Укупно	40	100	40	100

Табела 1. показује учесталост и степен депресивности пре и после примене ТПМ. Укупан број болесника са депресијом пре примене ТПМ био је 18 (45%), а два месеца након постизања стабилне терапијске дозе 14 (35%). При томе се, смањило само број болесника са благом депресијом, док је број оних са тешком депресијом остао исти. *McNemar*-ов тест показао је да се учесталост депресије пре примене ТПМ не разликује значајно од учесталости након увођења ТПМ ($p=0,2433$).

Повезаност степена депресивности са успехом на неуропсихолошкој провери приказана је у Табели 2.

Статистички значајне корелације скорова на Хамилтоновој скали депресије и скорова на појединим

Табела 2. - Корелација степена депресивности и когнитивних скорова пре и после примене ТПМ.

Неуропсихолошки тестови	Пре увођења ТПМ		На стабилној дози ТПМ	
	r	p	r	p
Мини ментал тест	-0,37	<0,05	-0,31	0,055
Ravlt (непосред. упамћивање)	-0,32	<0,05	-0,39	<0,05
Ravlt (одложено присећање)	-0,18	нс	-0,28	нс
Ravlt (рекогниција)	-0,08	нс	-0,23	нс
Trail making тест А	0,08	нс	0,41	<0,01
Trail making тест Б	0,01	нс	0,25	нс
WCST (број категорија)	-0,04	нс	-0,20	нс
WCST (број персеверат. одг.)	0,24	нс	0,34	<0,05
WCST (немог. одржав. сета)	-0,08	нс	-0,07	нс
Фонемска флуентност (С)	0,01	нс	0,11	нс
Фонемска флуентност (К)	0,10	нс	-0,03	нс
Фонемска флуентност (Л)	0,02	нс	-0,05	нс
Категоријална флуентност	-0,08	нс	-0,10	нс
RCF (копирање)	-0,04	нс	-0,22	нс
RCF (цртање по сећању)	-0,39	<0,05	-0,46	<0,01
BDAE (компл. идеат. материјал)	-0,14	нс	-0,22	нс
BDAE (репетитивни говор)	0,08	нс	0,08	нс
BDAE (налози)	0,08	нс	-0,15	нс
Артикулација	-0,06	нс	0,06	нс
WMS-R (индекс паж. и конц.)	-0,14	нс	-0,28	нс
WMS-R (Распон бројева)	-0,07	нс	-0,48	<0,01
WMS-R (Распон виз. памћ.)	0,18	нс	-0,18	нс

неуропсихолошким инструментима постоје пре и после примене ТПМ.

Негативна корелација између скорова на Хамилтовој скали депресије и когнитивних скорова, пре увођења ТПМ, статистички је значајна са скоровима на MMSE-у, RAVLT-у (непосредно упамћивање) и RCF-у (цртање по сећању).

Два месеца након постизања стабилне дозе ТПМ, скорови пацијената на Хамилтовој скали депресије су у статистички значајној негативној корелацији са скоровима на RAVLT-у (непосредно упамћивање) и RCF-у (цртање по сећању) и WMS-у (Распон бројева, а у позитивној корелацији са TMT и WCST (персеверације).

У сваком случају, успех на неуропсихолошком тестирању наведених функција је слабији што је степен депресивности виши.

ДИСКУСИЈА

Појава депресије представља озбиљан психијатријски проблем у особа са епилепсијом, уз значајно већу учесталост (4-48%), него у општој популацији (4,9-17%) (12). Процена депресивности Хамилтоновом скалом депресије код пацијената у нашој студији, пре примене ТПМ показала је високу преваленцију болесника са благом и тешком депресијом. Укупан проценат болесника са депресивним симптомима био је ближи горњој граници очекиване учесталости, и износио је 45%.

Корелирајући степен депресивности са успехом испитаника на когнитивним мерењима, у нашој студији, утврђен је неповољан утицај депресије на когнитивно функционисање болесника са епилепсијом. Наиме, наши резултати су показали да болесници са епилепсијом и депресивним испољавањима имају сиромашније скорове на појединим тестовима когнитивних функција. Посебно је погођено визуелно памћење, непосредно упамћивање, а нижи скорови забележени су и на скрининг тесту когнитивних функција.

Наше претпоставке да би депресивност могла имати значајну улогу у појави когнитивних дисфункција код болесника са епилепсијом лечених ТПМ потврђене су у ширем опсегу праћених неурокогнитивних функција. Непосредно присећање, визуелно памћење, пажња, концентрација, визуелно опажање, визуоспацијална процена, визуомоторне способности, а делом и извршне функције биле су посебно осетљиве на дејство ТПМ код болесника са депресивним испољавањем. Успех на тестовима ових функција био је значајно слабији код болесника са депресијом у односу на оне без ње. До сличних резултата дошли су и други истраживачи (11), али су у тим истраживањима корелирани неуропсихолошки успех, степен депресивности и налаз на магнетној резонанци ендокранијума. Аутори су сугерисали да у развоју КНЕ топирамата и депресивном реаговању болесника са епилепсијом значајну улогу има хипокампална склероза.

Преглед извештаја о нежељеним ефектима ТПМ показао је да примена овог лека може бити удружена и са појавом депресивности као нуспојавом. Неколико клиничких студија показали су депресију као нуспојаву ТПМ или проблеме у расположењу као нпр. пораст забринутости (14,15). Повољан терапијски ефекат ТПМ у контроли напада, једним делом је последица деловања лека на нивоу ГАБА-ергичне трансмисије, потенцирањем инхибиторних механизма у ЦНС-у. Неки подаци сугеришу да би управо овај механизам деловања лека могао да буде одговоран за појаву депресије у болесника са епилепсијом који се лече ТПМ. У прилог овој тези иде податак да су барбитурати, који су повезани са значајним ризиком за депресију, такође врло снажни ГАБА-ергични АЕЛ. И у другим извештајима, код пацијената лечених АЕЛ који углавном делују тако што повећавају ГАБА-ергичну инхибицију психијатријске нуспојаве су нарочито честе (1).

У нашој студији процена депресивности након периода примене ТПМ није потврдила поменуте извештаје. Шта више, проценат болесника са депресивним симптомима био је мањи него пре примене ТПМ, али је и даље био значајно изнад очекиваних вредности за општу популацију. Може се спекулисати да је овај повољан ефекат на расположење последица ефикасности лека у купирању напада.

ЗАКЉУЧЦИ

1. Код болесника са епилепсијом, депресија има неповољан утицај на когнитивно функционисање, посебно на вербално и визуелно памћење.
2. Присуство депресије код болесника са епилепсијом повећава ризик од развоја КНЕ топирамата.
3. Примена ТПМ не утиче значајно на учесталост депресије у болесника са епилепсијом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirsch E, Schmitz B and Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003; 108: 180.
2. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003; 2: 725-730.
3. Aldenkamp AP, Bodde N. Behavior, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005;182:19-25.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Verz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108-2114.
8. Cross JH. Topiramate. In: Shorvon S, Fish D, Perucca E and Dodson E. *The Treatment of Epilepsy*. 2nd ed. London: Blackwell Science 2004.
9. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590600.
10. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997;19: 1294308.
11. Mula M, Trimble MR, Sander JW. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsy* 2003; 12: 1573-7.
12. Trimble MR, Schmitz B. eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
13. Kaner AM, Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 26-32.
14. Showon, SD. Safety of Topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37: S18-S22.
15. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.; PADS Investigators. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42: 1134-40.