

## ОДНОС ЕФИКАСНОСТИ ТОПИРАМАТА У КОНТРОЛИ ЕПИЛЕПТИЧКИХ НАПАДА И ПОЈАВЕ КОГНИТИВНИХ НЕЖЕЉЕНИХ ЕФЕКТА

Милошевић Н.<sup>1</sup>, Сокић Д.<sup>2</sup>, Ристић А.<sup>2</sup>, Петровић Н.<sup>1</sup>, Кривокапић М.<sup>3</sup>, Трајковић Г.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије

<sup>3</sup>Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Београд

## THE RELATIONSHIP BETWEEN EFFICIENCY TOPIRAMATE IN CONTROL OF EPILEPTIC SEIZURES AND THE APPEARANCE OF COGNITIVE ADVERSE EVENTS

Милошевић Н.<sup>1</sup>, Сокић Д.<sup>2</sup>, Ристић А.<sup>2</sup>, Петровић Н.<sup>1</sup>, Кривокапић М.<sup>3</sup>, Трајковић Г.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Institute of neurology Clinical center of Serbia

<sup>3</sup>Institute of medical statistics and informatics, Medical faculty Belgrade

### SUMMARY

Topiramate is the new antiepileptic drug, which is related with high efficiency in the reduction seizures, and also with high prevalence of cognitive adverse events. Purpose of study is to define the relationship between efficiency topiramate in control of epileptic seizure and the appearance of cognitive adverse events. 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. The efficacy of treatment was estimated as the ratio of the total number of seizures during the last two months before the introduction of topiramate (on basic antiepileptic therapy) and during the last two months on stable (200mg/day) dose of topiramate. All patients are neuropsychological tested twice. First time before the start of therapy with topiramate, and next time two months after the achieving of stable dose. We used neuropsychological tests for evaluation attention, concentration, visual and verbal memory, speech, executive functions, divergent opinion and visual construction abilities. Patients with good success of topiramate in control of the seizures had worse scores on cognitive measurements than patients in whom topiramate was not demonstrated efficacy in treating epileptic seizures. Our findings indicate that the appearance of cognitive adverse events of topiramate possible in patients with reduction of seizure after the introduction of drug. This suggests that the same mechanism topiramate achieve a positive therapeutic effect and adverse effect on cognition in people with epilepsy.

**Keywords:** topiramate; cognitive adverse events; epilepsy

### САЖЕТАК

Топирамат је нови антиепилептички лек повезан са високом ефикасношћу у редукцији напада, али и високом преваленцијом когнитивних нежељених ефеката. Циљ истраживања је да дефинише однос ефикасности топирамата у контроли епилептичких напада на појаву когнитивних нежељених ефеката. Проспективном студијом праћено је 40 одраслих болесника са фармакорезистентном епилепсијом лечених на Институту за неурологију Клиничког центра Србије. Ефикасност терапије је процењена као однос укупног броја напада током последња два месеца пре увођења ТПМ (на базичној терапији) и током последња два месеца на стабилној (200мг/дан) дози ТПМ. Сви болесници су неуропсихолошки тестирани два пута. Први пут пре почетка терапије топираматом, а други пут два месеца након постизања стабилне дозе. Коришћени су неуропсихолошки тестови за процену пажње, концентрације, визуелног и вербалног памћења, говора, егзекутивних функција, дивергентног мишљења и визуоконструкционих способности. Пацијенти са добрим успехом ТПМ у контроли напада имали су лошије скорове на когнитивним мерењима него болесници код којих ТПМ није показао ефикасност у лечењу епилептичких напада. Наши налази указују да је појава КНЕ топирамата могућа код болесника са редукцијом напада након увођења лека. Ово наговештава да топирамат истим механизмом остварује позитивно терапијско дејство и неповољан утицај на когницију особа са епилепсијом.

**Кључне речи:** топирамат; когнитивни нежељени ефекти; епилепсија

### УВОД

Топирамат (ТПМ) је нови антиепилептички лек који се сматра једним од најефикаснијих. Своју ефи-

касност дугује вишеструким механизмима деловања - блокира волтажно-зависне натријумове канале, потен-

цира ГАБА-ергичну трансмисију, блокира глутаматом посредовану неуроексцитаторну активност, редукује амплитуду волтажно-зависних калцијумових струја и инхибира II и IV тип карбоанхидразе. ТПМ делује на фокалне нападе са и без секундарне генерализације, примарно генерализоване нападе, миоклоничне и атоничне нападе и нападе у склопу Ленокс-Гастоовог и Вестовог синдрома, као и апсансне нападе (1,2). Због могуће појаве дозно зависних нежељених дејстава, ТПМ се у терапију уводи постепено, почев од 25мг/дневно, уз повећања по 25мг недељно или на две недеље. Уобичајене дозе одржавања се крећу од 100-500 мг/дневно подељених у две дозе при чему највећи број болесника има најбољу терапијску корист без нежељених ефеката са дозом између 200-400мг/дневно (3).

Примена антиепилептичке терапије се сматра једним од значајних фактора ризика за појаву когнитивних поремећаја код особа са епилепсијом. При томе су високе дозе, брза титрација лека и примена у политерапији чешће повезани са когнитивним нежељеним ефектима (КНЕ) (4). У проучавању нових АЕЛ-а, ТПМ је имао највишу учесталост нежељених ефеката, чак и на ниским дозама (5).

У великом броју студија закључак о когнитивном потенцијалу ТПМ донесен је на основу субјективних жалби пацијената (6,7). Само је неколико студија радиле психометријску процену когнитивних ефеката помоћу неуропсихолошких тестова. Ово је важно, када се зна да, према субјективним извештајима, поједини пацијенти не доживе никакве промене когнитивних способности на третману ТПМ. Међутим, неуропсихолошки тестови показују значајна оштећења, чак и код пацијената који нису пријавили когнитивне промене (8). КНЕ су најчешћи разлог због којег пацијенти престају да узимају ТПМ (9). Ипак већина пацијената наставља са узимањем лека због побољшане контроле напада (6).

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 (6). 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, рани почетак епилепсије, присуство депресивности и други фактори (10,11). Посебно интересантан би био однос ефикасности топирамата у контроли напада и појаве КНЕ, с обзиром да се један од механизма којим ТПМ редукује епилептичке нападе (потенцирање ГАБА-ергичне трансмисије), сматра и вероватним узроком когнитивних дисфункција након увођења ТПМ (12).

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је да дефинише однос ефикасности топирамата у контроли епилептичких напада на појаву когнитивних нежељених ефеката.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Нашом проспективном студијом обухваћено је 40 болесника са фармакорезистентном епилепсијом старијих од 18 година. Болесници су лечени 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 и неуропсихолошко тестирање. ТПМ је у терапију уведен, 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.

**Ефикасност терапије** је процењена као однос укупног броја напада током последња два месеца пре увођења ТПМ (на базичној терапији) и током последња два месеца на стабилној (200мг/дан) дози ТПМ. У складу са тим успех терапије могао је бити: 1) Потпун успех - без напада у последња два месеца на ТПМ; 2) Смањење броја напада за >75%; 3) Смањење броја напада 50 до 75%; 4) Смањење броја напада за мање од 50%.

**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 Test (ТМТ), Ревидирана Векслерова скала памћења (WMC-P) и Висконсиновог 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 Реј-Остерит-ове сложене фигуре (RCF) по сећању након 40 минута, за процену дугорочног визуелног памћења; субтестовима из WMC-P (распон бројева и невербални распон пажње) за процену непосредног вербалног и невербалног упамћивања.

*Говор* је испитиван проценом спонтаног говора (флуентност, артикулација, граматичност, номинација) и коришћењем формалних тестова и то: Бостонским тестом за испитивање афазии (BDAE) и Тестовима фонемске (С/К/Л) и категоријалне флуентности (КФ) 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 дивергентног мишљења.

*Егзекутивне функције* процењиване су применом два теста: Висконсин 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.

## РЕЗУЛТАТИ

Од 40 болесника из наше студије било 24 женског и 16 мушког пола, просечне старости 41 год. (најмлађи 18., а најстарији 68.).

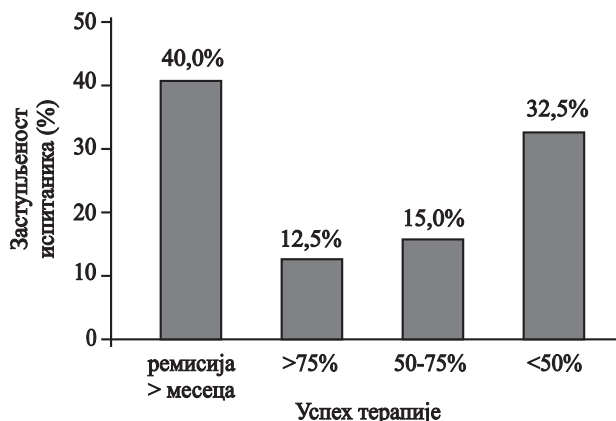
Табела 1. показује расподелу броја напада у периоду од два месеца пре увођења ТПМ и периоду од два месеца након постизања стабилне дозе ТПМ.

Табела 1. - Расподела напада у периоду од два месеца пре и после увођења ТПМ.

Број напада	Пре терапије ТПМ		После терапије ТПМ	
	Број	%	ББББ	%
0	0	0.0	16	40.0
1-10	27	67.5	19	47.5
>10	13	32.5	5	12.5
Укупно	40	100.0	40	100.0

На Графикону 1. приказан је успех терапије ТПМ у контроли напада, на основу односа броја напада пре и након примене ТПМ

Утврђена је статистички значајна позитивна корелација броја напада и успешности испитаника на ТМТ Б, као и тестовима фонемске (Л) и категоријалне флуентности. Ово говори да са повећањем броја напада (односно, тамо где је успех терапије слабији) пацијенти



Графикон 1. - Успех терапије ТПМ у контроли епилептичних напада.

постичу боље скорове на тестовима пажње, концентрације, визуелног опажања, визуоспацијалне процене, визуомоторних способности, као и флуентности говора и дивергентног мишљења.

## ДИСКУСИЈА

Резултати бројних студија показују да је ТПМ веома ефикасан лек у терапији епилепсије. Код већине болесника најбоља терапијска корист без нежељених ефеката постиже се дозом између 200 и 400мг/дневно (3). У студији Мекарели-а и сарадника након увођења

Табела 2. - Корелација учесталости напада и скорова на неуропсихолошким мерењима након постизања стабилне дозе лека.

Неуропсихолошки тестови	Парцијални напади (n=13)		Генерализ. напади (n=13)		ББББан број напада	
	R	p	R	p	R	p
MMSE	0,09	0,575	0,08	0,639	0,09	0,564
Ravlt (непоср. упам.)	0,17	0,302	-0,14	0,384	0,16	0,336
Ravlt (одложено присећ.)	0,14	0,400	-0,01	0,964	0,13	0,410
Ravlt (рекогниција)	-0,03	0,839	-0,08	0,640	-0,04	0,828
TMT A	-0,12	0,456	-0,08	0,612	-0,12	0,447
TMT B	-0,32*	0,047*	-0,09	0,575	-0,31*	0,049*
WCST (број категорија)	-0,05	0,774	-0,07	0,678	-0,05	0,766
WCST (број перс. одг.)	0,16	0,317	-0,02	0,907	0,16	0,337
WCST (нем. одрж. сета)	-0,08	0,629	-0,15	0,359	-0,09	0,599
Фонемска флуентност (S)	0,25	0,116	0,14	0,405	0,25	0,114
Фонемска флуентност (K)	0,26	0,104	-0,02	0,893	0,25	0,115
Фонемска флуентност (L)	0,39*	0,013*	-0,08	0,637	0,38*	0,017*
Категоријална флуентност	0,35*	0,029*	0,21	0,185	0,35*	0,027*
RCF (копирање)	0,11	0,484	-0,15	0,361	0,10	0,527
RCF (цртање по сећ.)	-0,05	0,763	-0,27	0,098	-0,06	0,696
BDAE (KIM)	0,21	0,192	0,12	0,474	0,21	0,188
BDAE (репетит. говор)	0,13	0,407	0,11	0,503	0,14	0,397
BDAE (налози)	-0,20	0,218	-0,18	0,261	-0,20	0,205
WMS-R (индекс)	-0,07	0,649	-0,15	0,367	-0,08	0,624
WMS-R (Распон број.)	0,24	0,142	-0,05	0,751	0,23	0,157
WMS-R (Рас. виз. пам.)	0,24	0,137	-0,08	0,618	0,23	0,155

\*Статистички значајна вероватноћа

ТПМ као додатне терапије, код 6% болесника са рефракторном епилепсијом постигнута је потпуна контрола напада, док је код 29% болесника број напада смањен за 50% и више (13). У другој студији коју су спровели Бауер-а и Швален-а (14), такође је тестирана ефикасност ТПМ као додатног лека у терапији фармакорезистентних парцијалних и генерализованих напада. У овој студији након увођења ТПМ фреквенција напада је код 44% болесника смањена за више од 50%, док је код скоро половине ових пацијената (односно, 21% свих пацијената) учесталост напада смањена за више од 75%. Потпуна контрола напада применом ТПМ успостављена је код 5% болесника. Резултати нове студије која је пратила ефикасност и подношљивост ТПМ у терапији епилептичких напада код 47 болесника са тумором мозга, су охрабрујући, јер је ТПМ после 3 месеца постигао потпуну ремисију код 55,6% болесника, уз ниску инциденцу нежељених ефеката (15).

У нашој студији увођење ТПМ у терапију код 67, 5% болесника смањило је фреквенцију напада за 50 и више процената, при чему је код 12, 5% болесника број напада смањен за 75% и више. Слично неким извештајима у којима је ТПМ показао високу ефикасност (16), у нашој студији после постизања стабилне дозе лека, без напада је било 40% болесника. Иако је период праћења кратак (до 6 месеци), овакви резултати охрабрују терапијски покушај топираматом код болесника који са претходним лековима не постигну задовољавајућу контролу напада.

Логично је претпоставити да ће, код болесника са бољом контролом напада, тј. већом ефикасношћу терапије, вероватноћа појаве КНЕ топирамата бити мања него код оних са лошим успехом лека у терапији епилептичких напада. Наиме, очекивали смо да ће са редукцијом напада, а из тог разлога и побољшањем расположења, мотивисаност и ефикасност болесника на когнитивним мерењима бити већа. Међутим, наши резултати наводе на потпуно супротне закључке. Пацијенти са лошим успехом ТПМ у контроли напада имали су боље скорове на когнитивним мерењима него болесници код којих се ТПМ показао као ефикасан лек у контроли напада. То се пре свега односи на функције пажње, концентрације, визуелног опажања, визуоспацијалне процене, визуомоторних способности, комплексног концептуалног праћења, као и флуентности говора и дивергентног мишљења.

Полазећи од чињенице да су потребе у дозама различите од пацијента до пацијента (17), логично објашњење ове, наизглед парадоксалне, појаве, је да код болесника код којих ТПМ у примењеној дози не показује терапијски ефекат, нема ни неповољан утицај на когнитивне способности.

## ЗАКЉУЧАК

Наши налази указују да је појава КНЕ топирамата могућа код болесника са редукцијом напада након увођења лека. Ово наговештава да топирамат истим механизмом остварује позитивно терапијско дејство и неповољан утицај на когницију особа са епилепсијом.

## LITERATURA

1. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Spotlight on topiramate in epilepsy. *CNS Drugs*. 2008;22:171-4.
2. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002;11:406-10.
3. Cross JH. Topiramate. In: Shorvon S, Fish D, Perucca E and Dodson E. *The Treatment of Epilepsy*. 2nd ed. London: Blackwell Science 2004.
4. Petrović N., Milošević N., Mitić R. *Epilepsija, antiepileptički lekovi i kognicija*. Medicinski fakultet Priština, K. Mitrovića 2009.
5. 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.
6. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.; PADS Investigators. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42: 1134-40.
7. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53:53-67.
8. 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.
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. Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav*. 2006 Jun;8 (4):736-41.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bauer J, Schwalen S. Topiramate (Topamax). *Pharmacological characteristics and current use in epilepsy treatment*. 2000; 71: 495-501.
15. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, Pompili A, Carapella CM, Pace A et al. Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. *J Neurooncol*. 2008 Jan; 86 (1):61-70.
16. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schäuble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008; 30: 1180-95.
17. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: Dosage optimisation. *CNS Drugs* 2001; 15: 609-21.