

Iwona Halczuk

Wpływ nowych leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze

Effects of new antiepileptic drugs on cognitive functions

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

Streszczenie

W grupie pacjentów chorych na padaczkę wzrasta ryzyko występowania zaburzeń funkcji poznawczych, co jest rezultatem kilku czynników: strukturalnych zmian w obrębie mózgu, podłoża genetycznego, czynników psychospołecznych, samych napadów padaczkowych i efektów ubocznych stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Leki przeciwpadaczkowe mogą osłabiać nie tylko uwagę, pamięć, czy szybkość psychomotoryczną, ale także inne funkcje poznawcze. W pewnym stopniu równowagę dla efektów niepożądanych leków przeciwpadaczkowych o charakterze zaburzeń funkcji poznawczych, stanowi redukcja napadów padaczkowych. Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane lekami przeciwpadaczkowymi zależą od szybkości wprowadzania leku, wysokości stosowanej dawki, oraz od tego czy mamy do czynienia z mono- czy z politerapią. Niektóre grupy pacjentów jak np. dzieci czy osoby w wieku podeszłym są szczególnie predysponowane do występowania zaburzeń funkcji poznawczych. Ostatecznym celem terapeutycznym jest uzyskanie kontroli napadów padaczkowych przy jak najmniejszych efektach ubocznych stosowanych leków. W wielu badaniach wykazano, że stosowana terapia przeciwpadaczkowa może mieć wpływ na funkcje poznawcze. Wiele nowych leków przeciwpadaczkowych jest tak samo efektywna w kontroli napadów, co leki klasyczne, ale zasadniczo są one lepiej tolerowane od leków klasycznych. Nowe leki przeciwpadaczkowe mogą mieć mniejszy wpływ na funkcje poznawcze, ale potwierdzenie tego założenia wymaga prowadzenia dalszych systematycznych badań.

Summary

People with epilepsy are at increased risk of cognitive deficits as a result of various factors: structural brain lesions, genetic background, the effect of seizures themselves, psychosocial factors and adverse effects of antiepileptic drugs. The major cognitive effects of antiepileptic drugs are impaired attention, memory, vigilance, and psychomotor speed, but secondary effects on other cognitive functions can be seen. The adverse cognitive effects of antiepileptic drugs are offset in part by reduced seizures. Antiepileptic drugs-induced cognitive side effects are increased with rapid initiation, higher dosages, and polytherapy. Some patient groups may be at particular risk of adverse cognitive effects of antiepileptic drugs (e.g. elderly, children, fetus). The ultimate therapeutic goal is to control seizures with no or minimal side effects. Multiple studies have demonstrated that antiepileptic drug therapy may have consequences on cognitive function. Most of new antiepileptic drugs are at least as effective as the "old" antiepileptic drugs and, in general, they seem to be better tolerated than the old drugs. The new antiepileptic drugs might have less influence on cognitive functions but the aspect has not been systematically studied.

Słowa kluczowe: padaczka, nowe leki przeciwpadaczkowe, funkcje poznawcze

Key words: epilepsy, new antiepileptic drugs, cognitive functions

Funkcje poznawcze są to czynności psychiczne, które pozwalają na rozpoznanie właściwości i postaci środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, utrwalanie ich i scalanie w spójny, względnie trwały system indywidualnej wiedzy o świecie, która umożliwi adekwatne reagowanie na zmieniającą się sytuację wewnętrzną i zewnętrzną, bądź zmienianie jej zgodnie z odczuwanymi potrzebami (13). Prawidłowe funkcje poznawcze stanowią więc niezbędny warunek dla sprawnego funkcjonowania w otoczeniu, decydują o naszej świadomej pozycji w życiu. Funkcje poznawcze obejmują większość złożonych czynności umysłowych, w tym: procesy postrzegania, językowe i porozumiewania się, pamięć, myślenie, funkcje wzrokowo-przestrzenne i wykonawcze (13).

Przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych występują w procesie fizjologicznego starzenia się (są jednym z głównych problemów zdrowotnych osób w wieku podeszłym), oraz w wielu schorzeniach układowych (np. jako następstwo nieleczonych lub nieprawidłowo leczonych chorób endokrynnych, metabolicznych, niewydolności krążenia i oddychania, następstwo nadużywania leków nasennych i uspokajających) i układu nerwowego (np. m.in. otępienie naczyniowe, ch. Parkinsona, guz mózgu, zespół Hakima, Ch. Alzheimerera, SM), w tym także w padaczce. W obrazie klinicznym zaburzeń poznawczych stwierdza się występowanie zaburzeń pamięci, uwagi, spostrzegania, spowolnienie myślenia, zaburzenie rozumienia słów, jak również zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej, koordynacji ruchowej i sprawności motorycznej. Obniżenie sprawności funkcjonowania poznawczego oznacza obniżenie poziomu wykonywania zadań poznawczych w stosunku do poziomu oczekiwanego w danym wieku. W diagnostyce tego typu zaburzeń istotna rola przypada badaniom neuropsychologicznym. Zaburzenia procesów poznawczych związane z chorobą somatyczną mają początkowo łagodny przebieg i są odwracalne, w zależności od szybkości zastosowania właściwego leczenia choroby somatycznej. Gdy odpowiednie leczenie jest włączone zbyt późno – rozwijają się objawy zespołów otępiennych o różnym nasileniu. Głębokie, nieodwracalne zaburzenia procesów poznawczych są przyczyną utraty osobowości i doprowadzają do stanu wegetacji. Oczywiście nie zawsze zaburzenia funkcji poznawczych muszą mieć charakter uogólniony. Często stwierdza się jedynie deficyty poszczególnych funkcji poznawczych (13).

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z padaczką

Związek zaburzeń poznawczych z padaczką jest zjawiskiem dość dobrze poznany. Zaburzenia poznawcze u chorego na padaczkę mogą istnieć przed wystąpieniem pierwszych napadów, mogą mieć związek z postępem choroby, mogą być obserwowane zarówno w trakcie napadów jak i w okresie remisji napadów podczas skutecznej terapii przeciwpadaczkowej.

U dzieci z nowo zdiagnozowaną padaczką udowodniono, że istnieją zaburzenia funkcji poznawczych i problemy z zachowaniem w ocenie wstępnej, przed zastosowaniem leczenia, w porównaniu z rówieśnikami szkolnymi, czy rodzeństwem. Stwierdzano deficyty w zakresie wykonywania wzrokowych zadań ruchowych, elastyczności psychicznej, pamięci, czasu reakcji, uwagi. Wydaje się więc, że deficyty te należy zaszeregować jako objawy początkowe, których nasilenie może ulec zwiększeniu w trakcie długotrwałego przebiegu choroby i działania leków przeciwdrgawkowych. Jednakże z drugiej strony istnieje zbyt mało dowodów, aby ustalić jednoznacznie, czy początkowe deficyty funkcji poznawczych są spowodowane chorobą mózgu leżącą u podłoża padaczki, czy też zagrażającym zespołem padaczkowym (6, 71, 73, 79, 80).

Zaburzenia funkcji poznawczych w padaczce odzwierciedlają nieprawidłowości funkcjonowania określonych struktur mózgowia. Zaburzenia te mogą obejmować pamięć zarówno deklaratywną jak i operacyjną, uwagę, szybkość psychomotoryczną, funkcje przestrzenne. Nieprawidłowe funkcjonowanie hipokampa i grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej powoduje dysfunkcje w zakresie pamięci deklaratywnej, operacyjnej i funkcji wykonawczych, które należą do najważniejszych deficytów poznawczych w padaczce. Deficyty te zaś leżą u podłoża zaburzeń planowania, myślenia koncepcyjnego, gorszych zdolności adaptacyjnych i gorszego funkcjonowania społecznego chorych na padaczkę (67).

Precyzyjne diagnozowanie deficytów poznawczych u chorych na padaczkę pozwala na prognozowanie ewentualnego pogorszenia w zakresie codziennego funkcjonowania, pełnienia obowiązków społecznych i zawodowych. Zagadnienia te zaś mogą decydować o poziomie funkcjonowania społecznego, oraz o jakości życia osób z padaczką. Znana jest opinia, że deficyty poznawcze u chorych na padaczkę mogą w większym stopniu wpływać na wskaźniki adaptacji społecznej, niż ciężkość i częstość napadów padaczkowych (7). Zapobieganie więc zaburzeniom poznawczym w trakcie terapii przeciwpadaczkowej jest jednym z najważniejszych warunków zapewnienia prawidłowej jakości życia chorych na padaczkę (90).

Etiologia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z padaczką

Większe ryzyko występowania zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką jest rezultatem kilku czynników i zależy od: obecności, lokalizacji, ilości i rodzaju strukturalnych zmian neuropatologicznych w mózgu, od uwarunkowań genetycznych, obrazu klinicznego choroby (wczesnego początku wystąpienia napadów, dużej ich częstości i stopnia ciężkości, czasu trwania choroby), zaburzeń funkcjonalnych układu nerwowego w okresie napadów i okresie międzynaпадowym, uwarunkowań psychospołecznych (wykształcenia, statusu społecznego i zawodowego, sytuacji rodzinnej), rodzaju stosowanej farmakoterapii (mono- czy politerapia, wysokość dawki leku, szybkość jej wprowadzania, stężenie leku we krwi) (3, 14). Szczególnie podatne na występowanie zaburzeń poznawczych jako efektu niepożądanego stosowanego leczenia wydają się być

dzieci i osoby w wieku podeszłym, jednakże istnieją oczywiście indywidualne różnice w podatności pacjentów na ten rodzaj zaburzeń, w odniesieniu do poszczególnych leków (56).

Tak więc, pomimo że problem zaburzeń poznawczych w padaczce ma swoje wielocłonowe pochodzenie, to w wielu badaniach zwraca się szczególną uwagę na rolę występującej aktywności napadowej, nie tylko związanej z kliniczną manifestacją napadów padaczkowych, ale także występującej w okresie między-napadowym, jak również na ponapadowe zahamowanie czynności bioelektrycznej mózgu. Może to wyjaśniać istotne pogorszenie funkcji poznawczych u dzieci z podklinicznymi zaburzeniami padaczkowymi lub z łagodnymi, rzadkimi postaciami napadów (4).

Wydaje się, że podawanie leków przeciwpadaczkowych przez krótki okres czasu wpływa jedynie w nieznacznym stopniu na funkcje poznawcze, ale z drugiej strony zaprzestanie długotrwałej terapii karbamazepiną, czy kwasem walproinowym przynosi tylko nieznaczną poprawę w zakresie funkcji poznawczych (84).

Niezwykle istotne jest precyzyjne określenie typu zespołu padaczkowego, ponieważ umożliwia to przewidywanie wystąpienia możliwych zaburzeń funkcji poznawczych związanych z samą chorobą. Badanie Bulteau C i wsp. (19) obejmujące 251 dzieci z padaczką wykazało, że dzieci z idiopatyczną padaczką uogólnioną lub ogniskową miały wyższy iloraz inteligencji IQ i wyższe prawdopodobieństwo ukończenia nauki, niż dzieci z padaczką uogólnioną objawową, kryptogenną lub zespołami padaczkowymi nieokreślonymi. W grupie pacjentów z młodzieńczą padaczką miokloniczną obserwowano upośledzenie funkcji czołowych: myślenia abstrakcyjnego, planowania, elastyczności umysłowej (24). W grupie dzieci z łagodną padaczką z iglicami w okolicy środkowo-skroniowej obserwowano gorsze wyniki w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie IQ, pamięci, percepcji wzrokowej, płynności słownej, oraz precyzyjnych zdolności ruchowych (22,102).

Niektóre szczególne postacie zespołów padaczkowych są związane z występowaniem poważnych zaburzeń funkcji poznawczych. Do takich zespołów padaczkowych należą: zespół Westa, Lennox-Gastauta, Draveta czy Landau-Kleffnera. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą być następstwem częstych i ciężkich napadów padaczkowych np. w zespole Ohtahara czy Draveta, ale także mogą być skutkiem ciągłych międzynaapadowych wyładowań padaczkowych obserwowanych na przykład w zespole Landau-Kleffnera. W niektórych zespołach zaburzenia funkcji poznawczych wynikają z obu powyższych nieprawidłowości np. w zespole Westa czy Lennox-Gastauta. Właściwe określenie zespołu padaczkowego pozwala na odpowiednią prewencję zaburzeń funkcji poznawczych poprzez lepszą kontrolę napadów padaczkowych, redukcję międzynaapadowych wyładowań padaczkowych na drodze zastosowania właściwego leczenia przeciwpadaczkowego (44).

Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów chorych na padaczkę, zależne od farmakoterapii, zależą od rodzaju stosowanego leku, jego dawki, szybkości wprowadzania leku, poziomu w surowicy krwi, od tego czy w leczeniu stosowana jest mono- czy politerapia (67). Jednakże należy mieć na uwadze, że wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze cechuje pewnego rodzaju

dwustronność. Z jednej strony leki przeciwpadaczkowe zmniejszając częstość, czas trwania i intensywność napadów padaczkowych mogą ograniczać negatywny wpływ choroby na funkcjonowanie układu nerwowego, z drugiej zaś strony leki te zmniejszają pobudliwość neuronów, co może wpływać niekorzystnie na ich funkcje związane z procesami poznawczymi (74).

Rola terapii przeciwpadaczkowej w powstawaniu zaburzeń funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych występujące w następstwie stosowania leków przeciwpadaczkowych były oceniane w wielu badaniach, jakkolwiek znacznym utrudnieniem tych badań są ograniczenia metodologiczne polegające na tym, iż w większości badania były prowadzone na zdrowych ochotnikach w wieku średnim, gdy tymczasem jak wiadomo szczególnie podatne na zaburzenia poznawcze są dzieci i osoby starsze, a ponadto w obu tych grupach istnieje szczególna predyspozycja do tego, że stosowane leki przeciwpadaczkowe mogą wchodzić w różnego rodzaju interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (97, 98). Wg niektórych autorów osoby, które wiele lat stosują leki przeciwpadaczkowe, u których występują napady padaczkowe, są w większym stopniu podatne na działania niepożądane leków, głównie ze względu na słabość mechanizmów kompensacyjnych. Wszystkie powszechnie stosowane leki przeciwpadaczkowe wywierają pewien wpływ na funkcje poznawcze, a to ich działanie może być szczególnie istotne, gdy dotknięte są zasadnicze funkcje jak np. umiejętność czytania u dzieci, prowadzenia pojazdów u dorosłych, lub gdy dotyczą funkcji już podatnych na uszkodzenia jak pamięć u pacjentów w wieku podeszłym (64, 67).

Na podstawie wielu badań wiadomo, że tzw. klasyczne leki przeciwpadaczkowe nie tylko nie przejawiają pozytywnego wpływu na funkcje poznawcze, ale wręcz mogą wywoływać spowolnienie funkcji ośrodkowego układu nerwowego nawet w dawkach terapeutycznych (50). Szczególnie istotny wpływ na powstawanie zaburzeń funkcji poznawczych (zaburzenia koncentracji, czasu reakcji, pamięci, aktywności psychomotorycznej) ma stosowana politerapia, a nie określona monoterapia, czy typ padaczki (81). Klasyczne leki przeciwpadaczkowe najprawdopodobniej nie są związane ze specyficznym wzorcem zaburzeń poznawczych, a w większości badań zasadniczy wpływ tych leków dotyczy zmniejszenia aktywności psychomotorycznej oraz uwagi, co może niekorzystnie oddziaływać na uczenie się i pamięć. Szczególnie niekorzystny wpływ na funkcjonowanie poznawcze mają barbiturany i benzodiazepiny. Barbiturany mogą być przyczyną uogólnionego deficytu funkcji poznawczych, u dzieci z dodatkowo występującym paradoksalnie nadmiernym pobudzeniem (12, 101). Stosunkowo dobrze poznane są efekty psychotropowego oddziaływania karbamazepiny, czy sedatywnego fenytoiny (78, 100). Jakkolwiek porównanie tych dwóch leków ujawnia, że fenytoina zaburza funkcje poznawcze w znacznie szerszym zakresie, niż karbamazepina, a negatywne efekty działania obu leków są odwracalne po odstawieniu leczenia (38, 39, 79).

Także kwas walproinowy może wpływać na funkcje poznawcze i behawioralne, jakkolwiek wiele badań porównawczych z innymi klasycznymi lekami przeciwpadaczkowymi wskazuje na to, że ten wpływ jest porównywalny lub wypada na korzyść kwasu walproinowego, zwłaszcza w grupie osób w wieku podeszłym (16, 35, 53, 82, 91).

Stosunkowo nieliczne badania dotyczą oceny funkcji poznawczych czy psychomotorycznych u dzieci (46, 99). Badania oceny wpływu kwasu walproinowego przeprowadzono w grupie dzieci z idiopatyczną padaczką uogólnioną przyjmujących kwas walproinowy w monoterapii. Uzyskane wyniki wykazały, że pojawiające się zaburzenia uwagi i koncentracji oraz znaczące zmiany w zakresie potencjałów wywołanych wydają się mieć związek z poziomem kwasu walproinowego i pewnych jego metabolitów w surowicy krwi (86).

Podsumowanie ok. 200 badań dotyczących działania klasycznych leków przeciwpadaczkowych, dokonane przez Blanka R (15), pozwoliło na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. karbamazepina i kwas walproinowy wpływają korzystnie tonizująco na nastroj i funkcje behawioralne u 50–60% pacjentów, a karbamazepina ponadto prawie nie zmienia funkcji poznawczych i psychomotorycznych
2. fenytoina wywiera negatywny wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne, a ocena jej wpływu na zachowanie pozostaje dyskusyjna
3. w odniesieniu do fenobarbitalu i prymidonu wydaje się być udowodniony ich negatywny wpływ na zachowanie zarówno u dzieci jak i u dorosłych
4. znamieny jest negatywny wpływ na funkcje psychiczne stosowanej politerapii.

Nowe leki przeciwpadaczkowe a funkcje poznawcze u chorych na padaczkę

Nowe leki przeciwpadaczkowe, które weszły do praktyki klinicznej w ostatniej dekadzie cechuje podobna skuteczność w odniesieniu do kontroli napadów co leki klasyczne, natomiast są one znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów i nie wywierają lub wywierają jedynie niewielkie interakcje lekowe. Nie wykazują lub wykazują mniejszy niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze, jakkolwiek ten aspekt nie był poddany systematycznym badaniom, ze względu na liczne problemy natury metodologicznej. W badaniach porównujących nowe i klasyczne leki przeciwpadaczkowe, to nowe leki uzyskują korzystniejsze oceny w wykonywanych testach neuropsychologicznych (18, 76, 94, 97). Jednakże istnieją sprzeczne poglądy co do mechanizmu wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych na funkcjonowanie poznawcze. Część autorów uważa, że zaburzenie funkcjonowania poznawczego jest wynikiem wyłącznie zależnego od dawki działania ubocznego leku w następstwie zbyt szybkiego zwiększania dawki lub zalecania dawek wyższych od standardowych (66, 94, 96). Inni autorzy zaś przypisują niekorzystny wpływ na procesy poznawcze i zaburzenia koncentracji uwagi działaniu sedatywnemu nowych leków przeciwpadaczkowych (42). Poważne zaburzenia funkcji

poznawczych mogą także wynikać z interakcji leków przeciwpadaczkowych z innymi przyjmowanymi lekami oraz ze zmienionego metabolizmu leków w wieku podeszłym (17, 75, 93). Przykładem może być tworzenie dużej ilości neurotoksycznych epoksydowych metabolitów karbamazepiny po jednoczesnym zastosowaniu karbamazepiny i soli kwasu walproinowego, antagonistów wapnia, lamotryginy czy erytromycyny (42).

Lamotrygina

Banks i Beran (9) przeprowadzili badania nad skutecznością lamotryginy w terapii dodanej u pacjentów z opornymi na leczenie napadami częściowymi. Jednocześnie oceniano niektóre obszary z zakresu funkcji poznawczych: koncentrację i uwagę, funkcje pamięciowe – bezpośrednią, krótkoterminową i zdolność uczenia się. W świetle tych badań wydaje się, że lamotrygina nie wpływa specjalnie na pogorszenie funkcji poznawczych ani pamięciowych, poza nieznaczną redukcją szybkości w procesie nabywania informacji.

W innych badaniach oceniano wpływ terapii dodanej lamotryginą u pacjentów z padaczką lekooporną na występowanie zaburzeń fazy snu REM, pojawianie się senności w ciągu dnia oraz na funkcje poznawcze. Badania przeprowadzono w grupie trzynastu pacjentów przed i 3 miesiące po zastosowaniu lamotryginy, nie wykazując istotnych zmian w ocenie funkcji poznawczych oraz w pojawianiu się senności w ciągu dnia. Również obserwowano znamienne wzrost fazy snu REM, co wpływało na stabilizację snu, dzięki czemu poprawie ulegała jakość życia badanych (77).

E. Mojs i wsp. (68) oceniali poziom inteligencji, pamięci operacyjnej, uwagi dowolnej, integracji wzrokowo-ruchowej oraz zdolności uczenia się i zapamiętywania w grupie 25 osób w wieku 8–18 lat, z padaczką oporną na leczenie z napadami częściowymi (12 pacjentów) i uogólnionymi (13 pacjentów), u których zastosowano lamotryginę jako lek dodany. Badania psychologiczne wykonano trzykrotnie: przed włączeniem lamotryginy, po 3 i po 16 miesiącach leczenia. Wyniki badań psychologicznych wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie współczynników inteligencji ogólnej, werbalnej i niewerbalnej. Stwierdzono natomiast istotne obniżenie wyników w teście Bentona mierzącym sprawność wzrokowej pamięci bezpośredniej dla modalności wzrokowej.

Edwards i wsp. (32) porównywali lamotryginę z kwasem walproinowym, oceniając nastrój badanych pacjentów w oparciu o kilka skal (Profile of Mood States, Cornell Dysthymia Rating Scale, Beck Depression Inventory). Wyniki badania sugerują, że lamotrygina przyczynia się do poprawy nastroju w grupie pacjentów z padaczką cierpiących na łagodną depresję. Stopień kontroli napadów padaczkowych był porównywalny w odniesieniu do obydwu leków.

Także w innych badaniach podkreślany jest korzystny wpływ lamotryginy na nastrój i inne funkcje poznawcze, w związku z tym na poprawę jakości życia pacjentów (2, 88).

Jednakże nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyści ze stymulujących nastrój właściwości lamotryginy. Na przykład u pacjentów z upośledzeniem umysłowym

leczonych lamotryginą może dojść do rozwoju objawów niepożądanych pod postacią zachowań agresywnych, u dzieci zaś istnieje ryzyko indukcji odwracalnego, zależnego od dawki zespołu Touretta, obejmującego niekiedy natręctwa myślowe i czynności przymusowe (11, 34).

Topiramát

Topiramát dość często prowadzi do poważnych zaburzeń poznawczych u chorych na padaczkę, szczególnie w zakresie fluencji słownej, uwagi, pamięci operacyjnej i szybkości psychomotorycznej oraz problemów językowych (dysfazja) (69). Jednakże wydaje się, że zaburzenia funkcji poznawczych mają charakter odwracalny i ustępują po zaprzestaniu leczenia (3, 20, 52). Wg niektórych badań zaburzenia funkcji poznawczych osiągają najwyższy stopień w okresie wprowadzania leku, zwłaszcza zbyt szybkiego, natomiast w okresie stosowania dawek podtrzymujących następuje poprawa funkcjonowania poznawczego. Jakkolwiek inne badania nie potwierdzają tego przemijającego charakteru zaburzeń poznawczych. Dodatkowo istnieją doniesienia, że pogorszenie funkcji poznawczych nie zależy od stężenia topiramatu w surowicy krwi. Nie zauważono też szczególnych czynników ryzyka dla pojawienia się zaburzeń funkcjonowania poznawczego po zastosowaniu topiramatu (94) za wyjątkiem wcześniej występujących zaburzeń zachowania i zaburzeń poznawczych u dzieci (40).

Badania porównawcze w grupie osób zdrowych wykazały pogorszenie uwagi, fluencji słownej, pamięci operacyjnej i szybkości psychomotorycznej w stopniu istotnie gorszym, po zastosowaniu topiramatu w porównaniu z lamotryginą i gabapentyną (57, 63). Również inne badania pokazały, że topiramát stosunkowo często prowadzi do zaburzeń różnych funkcji poznawczych (55, 69, 96).

Również badania porównawcze topiramatu z lekiem klasycznym – kwasem walproinowym – wykazały bardziej niekorzystny wpływ topiramatu na krótkoterminową pamięć werbalną i sprawności grafomotoryczne w porównaniu do leku klasycznego, zwłaszcza w sytuacji zbyt szybkiego zwiększania dawki leku (1, 65). Wykazano, że stopniowe, powolne wprowadzanie topiramatu, stosowanie małych dawek początkowych mają istotne znaczenie pomocnicze w ograniczeniu występowania objawów niepożądanych, także z zakresu zaburzeń funkcji poznawczych (31, 51, 89).

Istnieją ponadto doniesienia o pojawiających się zaburzeniach językowych u pacjentów po zastosowaniu topiramatu. Zaburzenia werbalne pojawiały się wkrótce po włączeniu leku i ustępowały po jego wycofaniu. Podobne zaburzenia obserwowano w badaniach pilotażowych po zastosowaniu zonisamidu w monoterapii (72).

Baeta E i współpracownicy (8) przeprowadzili ocenę wydolności funkcji poznawczych w grupie 44 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową, którym zastosowano topiramát jako terapię dodaną. Testy oceniające pamięć werbalną i pozawerbalną, funkcje wykonawcze, procesy językowe i postrzeganie, funkcje psychoruchowe były wykonywane przed włączeniem do leczenia i w sześć miesięcy po stabilizacji dawki topiramatu. Zaobserwowano deteriorację w zakresie

semantycznej fluencji słownej, pamięci operacyjnej, uwagi, inteligencji słownej i sprawności wzrokowo-ruchowej, zwłaszcza w grupie pacjentów przyjmujących dawki wyższe niż 400 mg/dobę. Wydaje się, że zaburzenia funkcji poznawczych po włączeniu topiramatu mogą być wynikiem potencjalnego wpływu tego leku na poziom neurotransmisji w układzie GABA.

Z drugiej zaś strony istnieją badania wskazujące, że niekiedy stosowanie dawek znacznie większych od średnich terapeutycznych topiramatu, w grupie badanych dzieci, nie wiązało się z żadnymi problemami w nauce, ani z nieprawidłowościami w wykonywaniu testów oceniających różne aspekty funkcjonowania poznawczego (42).

W 2004 roku opublikowano wyniki badań retrospektywnych oceny profilu zaburzeń funkcji poznawczych w grupie 42 pacjentów leczonych topiramatem w politerapii w porównaniu do grupy stosującej lamotryginę w politerapii. Pacjenci otrzymujący topiramat uzyskali znamienne gorsze wyniki w ocenie fonematycznej fluencji słownej, uwagi i pamięci operacyjnej. Szczególnie niekorzystne działanie topiramatu wiąże się z szybkim zwiększaniem dawki leku, oraz stosowaniem dużych dawek leku w politerapii, a ponadto wystąpienie zaburzeń poznawczych nie zależy od stężenia topiramatu w surowicy krwi (51).

Salinsky M.C. i wsp. (85) przeprowadzili badania nad wpływem topiramatu i gabapentyny na czynności poznawcze u zdrowych ochotników. Czterdziestu zdrowych ochotników otrzymywało przez 12 tygodni topiramat, gabapentynę lub placebo. Czynności poznawcze oceniano przed rozpoczęciem podawania leku i po 12 tygodniach jego stosowania. Stwierdzono znamienne różnice między grupami (topiramat vs gabapentyna i topiramat vs placebo) w zakresie 12 z 24 parametrów oceny czynności poznawczych. Stosowanie topiramatu wiązało się z pogorszeniem sprawności wykonywania testów oceniających czynności poznawcze, podczas gdy wpływ gabapentyny był minimalny. Efekty działania topiramatu były potencjalnie wystarczająco duże, aby zakłócić funkcjonowanie w życiu codziennym i zawodowym.

Gabapentyna

Wpływ gabapentyny na funkcje poznawcze, zwłaszcza na szybkość psychomotoryczną i pamięć, wydaje się być względnie niewielki, jakkolwiek obserwuje się senność po zastosowaniu dużych dawek leku (54). Należy jednak pamiętać, że niekiedy lek może, zwłaszcza u dzieci poniżej 10 roku życia, powodować nadmierną aktywność lub zachowania agresywne (103). Badania u osób zdrowych, w podeszłym wieku wykazały, że gabapentyna jest lepiej tolerowana i wywiera mniejszy wpływ na funkcje poznawcze niż karbamazepina (58).

Wigabatryna

Badania nad wigabatryną wykazały, że wywiera ona niewielki niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze czy jakość życia nawet w dużych dawkach (29, 30, 60), a nawet obserwowano poprawę elastyczności procesów umysłowych oraz funkcji pamięci epizodycznej i semantycznej po skutecznej kontroli napadów

padaczkowych wigabatryną (47). Inne badania z kolei dowodzą znacznej deterioracji funkcji poznawczych po zastosowaniu wigabatryny, ze zwróceniem uwagi na znaczny stopień sedacji i redukcję szybkości ruchowej (41, 43), oraz znaczenie częstsze występowanie depresji czy psychoz po zastosowaniu wigabatryny w porównaniu z zastosowaniem placebo (95).

Okskarbazepina

Okskarbazepina wydaje się nie mieć wpływu na funkcje poznawcze w grupie zdrowych ochotników lub osób dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką. Jednakże badania nad tym lekiem mają charakter dość ograniczony i wymagają uzupełnienia o systematyczne obserwacje w grupie zarówno dorosłych jak i dzieci (3, 23).

Lewetiracetam

Lewetiracetam jest lekiem stosunkowo nowym, a doświadczenia odnośnie wpływu tego leku na funkcje poznawcze są dość ograniczone. Nie obserwowano zaburzeń funkcji poznawczych zwłaszcza w zakresie aktywności psychomotorycznej i pamięci, gdy był stosowany w terapii dodanej, jakkolwiek należy pamiętać o obserwowanych niekiedy agresywnych zaburzeniach zachowania w związku ze stosowanym lewetiracetamem (36, 70).

Tiagabina

W badaniach Sveinbjornsdottira S. i wsp. (92) oceniano funkcje poznawcze oraz jakość życia w grupie osób dorosłych, którym zastosowano tiagabinę w badaniu otwartym u 22 osób, a następnie przeprowadzono próbę podwójnie ślepa, kontrolowaną placebo u 12 osób. Przeciętna dawka tiagabiny w fazie otwartej wynosiła 32 mg, a w fazie podwójnie ślepej 24 mg na dobę. W badaniach tych nie ujawniono żadnych zmian w testach neuropsychologicznych po włączeniu do leczenia tiagabiny.

Badania Riekkina i wsp. (83) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo, z równoległym zastosowaniem placebo lub tiagabiny w dawce 30 mg na dobę jako terapii dodanej w grupie 37 pacjentów, także nie wykazały zmian w testach oceniających różne funkcje poznawcze zarówno w grupie otrzymującej placebo jak i pomiędzy okresem baseline i po 12 tygodniach podawania tiagabiny. Wykonywane w tym samym czasie badania EEG nie ujawniły również nowych nieprawidłowości.

Kalviainen R. i wsp. (48) przeprowadzili badania oceny funkcji poznawczych i zmian w zapisie EEG jako odległych efektów zastosowania tiagabiny w grupie 37 pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. W badaniach oceniano ogólny stopień inteligencji, płynność mowy, pamięć, uwagę, umiejętności uczenia się. Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie funkcji poznawczych ani w zapisie EEG (zwłaszcza rytmicznej aktywności fal wolnych) po trzech miesiącach terapii dawką 30 mg/d w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, a ponadto nie obserwowano także takich zmian po 6–12 miesiącach terapii dawką 30–80 mg/d

(średnio 65,7 mg/d), czy po 18–24 miesiącach terapii dawką 24–80 mg/d (średnio 67,6 mg/d) tiagabiny.

W 1997 roku Dodrill i wsp. (28) opublikowali wyniki badań przeprowadzonych w grupie 162 pacjentów z padaczką ogniskową, u których występowały trudne do kontrolowania napady częściowe złożone. Badanie było wielośrodkowe, miało charakter podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo, z zastosowaniem trzech różnych dawek tiagabiny (16 mg/d, 32 mg/d, 56 mg/d) dodanych do dotychczasowej terapii. Testy neuropsychologiczne wykonywano pacjentom pod koniec fazy baseline, a następnie pod koniec fazy leczenia. Z jednej strony oceniano różne umiejętności poznawcze przy pomocy ośmiu testów, z drugiej zaś strony oceniano przystosowanie poprzez ocenę jakości życia i nastroju (trzy kolejne testy neuropsychologiczne). Wyniki badań pokazały, że nie ma klinicznie istotnych różnic w wykonywanych testach neuropsychologicznych po dodaniu tiagabiny – brak niekorzystnego działania leku na funkcje poznawcze.

W innych badaniach oceniano wpływ tiagabiny stosowanej w monoterapii na funkcje poznawcze i nastrój w zależności od stosowanej dawki w porównaniu do leku klasycznego stosowanego w okresie baseline. 123 pacjentów z lekoopornymi napadami ogniskowymi otrzymujących tylko jeden lek przeciwpadaczkowy było włączonych do badania i badanych zestawem testów neuropsychologicznych w okresie baseline, a następnie po wprowadzeniu monoterapii tiagabiną, po 12 tygodniach leczenia dawką ustaloną. 66 pacjentów otrzymywało 6 mg na dobę, a 57–36 mg tiagabiny na dobę. Jak się okazało pacjenci otrzymujący mniejszą dawkę tiagabiny wykazywali poprawę w zakresie zachowań przystosowawczych i w nastroju, natomiast pacjenci z wyższą dawką leku – w zakresie zdolności umysłowych, w porównaniu do pacjentów, którzy nie pozostali na monoterapii tiagabiną (27).

Meta-analiza badań długoterminowych tiagabiny objęła 2531 pacjentów. Najkrótszy okres obserwacji przekraczał 12 miesięcy (1274 pacjentów), najdłuższy – 36 miesięcy (541 osób). Dobowe dawki tiagabiny w większości zawierały się w przedziale 24–60 mg. W czasie długotrwałego stosowania tiagabiny nie obserwowano występowania reakcji idiosynkrazji oraz zmian podstawowych wyników badań hematologicznych i biochemicznych. Analiza objawów psychotycznych pozwoliła stwierdzić, że tiagabina nie zwiększa ryzyka ich wystąpienia. Wyniki meta-analizy wykazały również, że działanie leku wiąże się z korzystnym wpływem na funkcje poznawcze. Niezależnie od wielkości stosowanych dawek, tiagabina nie wykazywała działań niepożądanych dotyczących zachowania i sfery poznawczej. W próbach monoterapii wykazano nawet, że lek w dawkach średnio 6 mg/dobę powodował poprawę zachowań społecznych i nastroju, a w dawkach 36 mg/dobę poprawiał zdolności umysłowe (49).

W badaniach Mckee (61) zastosowano tiagabinę w terapii dodanej w grupie dwudziestu pacjentów z ogniskową padaczką lekooporną. Trzydzieści pięć procent pacjentów przyjmowało tiagabinę w dawce 20–40 mg/d, uzyskując co najmniej 50%-ową redukcję częstości napadów. Tiagabina okazała się być najbardziej efektywna w kombinacji z karbamazepiną, lamotryginą czy okskarbazepiną. Efekty

uboczne po zastosowaniu tiagabiny przebiegały pod postacią zawrotów głowy, zmęczenia i ataksji i ustępowały po redukcji dawki lub odstawieniu leku. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze po zastosowaniu tiagabiny.

Inne otwarte badanie wieloosrodkowe oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tiagabiny w dawce docelowej 30–70 mg/d, podawanej 2 lub 3 razy na dobę, w grupie 243 pacjentów z ogniskową padaczką lekooporną. Wyniki badania pokazały, że większość objawów ubocznych miała związek z centralnym układem nerwowym i najczęściej to były zawroty i bóle głowy o łagodnym natężeniu, pojawiały się one częściej w okresie zwiększania dawki leku, oraz częściej pojawiały się przy zastosowaniu dawkowania leku dwa razy na dobę (5).

Również badania porównawcze tiagabiny z fenytoiną i karbamazepiną, prowadzone po zastosowaniu leczenia dodanego w terapii napadów ogniskowych wykazały jedynie niewielkie zmiany w funkcjonowaniu poznawczym, bez niekorzystnego wpływu na pamięć po zastosowaniu tiagabiny (26). Także w szeregu innych badań poczyniono korzystne obserwacje odnośnie wpływu tiagabiny na funkcje poznawcze (10, 21, 45, 59). Tiagabina jest szczególnie rekomendowana pacjentom, w leczeniu których jest szczególnie istotne, aby leczenie przeciwpadaczkowe nie powodowało degradacji funkcji poznawczych (87).

Fritz i wsp. (37) w swoich badaniach oceniali skuteczność i wpływ topiramatu i tiagabiny, jako terapii dodanej, na funkcje poznawcze w grupie 41 pacjentów z padaczką ogniskową lekooporną. Badanie miało charakter otwarty, a pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup przyjmujących tiagabinę lub topiramat. Dawka minimalna tiagabiny wynosiła 20 mg, a topiramatu 200 mg na dobę. Ocena neuropsychologiczna była dokonywana trzy razy w badaniu: po ośmio-tygodniowym okresie skriningowym, po trzech miesiącach zwiększania dawki i po trzech miesiącach leczenia stałą dawką leku badanego. Użyty w badaniu zestaw testów neuropsychologicznych, składający się z szesnastu kwestionariuszy, posłużył do oceny zręczności, inteligencji, uwagi, pamięci epizodycznej i operacyjnej, języka, nastroju. Po trzech miesiącach leczenia uzyskano podobny efekt terapeutyczny w odniesieniu do obydwu leków (8,1% pacjentów wolnych od napadów, 29,7% pacjentów uzyskało ponad 50% redukcję napadów). W grupie stosującej topiramat zaobserwowano istotne pogorszenie funkcji poznawczych w zakresie: fluencji słownej, sprawności mówienia, pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowych. W grupie pacjentów otrzymujących tiagabinę obserwowano jedynie osłabienie przypominania odroczonego słów. Utrzymywanie się zaburzeń funkcji poznawczych po leczeniu topiramatem dotyczyło funkcji związanych z czynnością płata czołowego.

Podsumowanie

Postępowanie terapeutyczne w padaczkę obejmuje dążenie do kontroli napadów padaczkowych, do minimalizacji działań niepożądanych stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz do poprawy jakości życia chorego poprzez indywidualne postępowanie. Poprawa funkcjonowania psychospołecznego pacjenta,

zwłaszcza w zakresie jego aktywności szkolnej, zawodowej, rodzinnej zależy od poprawy funkcji poznawczych. Wpływ farmakoterapii na funkcje poznawcze chorych z padaczką obliuguje do uwzględnienia roli poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w adekwatnej farmakoterapii padaczki w celu uzyskania możliwie pełnej kontroli napadów padaczkowych z jednej strony, z drugiej zaś strony do uwzględnienia w odpowiednich przypadkach terapii neuropsychologicznej pod postacią treningu funkcji poznawczych.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. 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.
3. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R: Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 4: 21–9.
4. Aldenkamp AP: Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: S52–5.
5. Arroyo S, Boothman BR, Brodie MJ, Duncan JS, Duncan R, Nieto M, Calandre Pita E, Forcadás I, Crawford PM: A randomised open-label study of tiagabine given two or three times daily in refractory epilepsy. *Seizure* (2005) 14, 81–84.
6. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM i wsp.: Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002; 43: 1564–1573.
7. Austin JK, Huster GA, Dunn DW i wsp.: Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. *Epilepsia*, 1996, 37 (12): 1228–1238.
8. Baeta E, Santana I, Castro G, Goncalves S, Goncalves T, Carmo I, Caritas AI: Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Rev Neurol*. 2002 Apr 16–30; 34 (8): 737–41.
9. Banks GK, Beran RG: Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol*. 1991; 28: 230–7.
10. Bauer J, Bergmann A, Reuber M, Stodieck SR, Genton P: Tolerability of tiagabine: a prospective open-label study. *Epileptic Disord* 2002, 4: 257–260.
11. Beran RG, Gibson RJ: Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia* 1998; 39: 280–2.
12. Bigarella MM, Mader MJ, Doro MP, Gorz AM, Marcourakis T, Tsanaclis L, Bittencourt PR: Cognitive functions of epileptic patients on monotherapy with phenobarbitone and healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr*. 1991 Jun; 49 (2): 136–41.
13. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J: *Psychiatria*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; Wrocław 2002; Tom 1.
14. Bittencourt PR, Mader MJ, Bigarella MM, Doro MP, Gorz AM, Marcourakis TM, Ferreira ZS.: Cognitive functions, epileptic syndromes and antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 1992 Mar; 50 (1): 24–30.
15. Blank R: Anticonvulsants and their psychological effects – a review. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1990 Jan; 5 8(1): 19–32.
16. Bourgeois B: Sodium valproate and cognitive function. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994 Oct 4; 83 (40): 1122–5.
17. Brodie MJ: Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia*; 1992, 33 (1): 13–22.
18. Brunbech L, Sabers A: Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs*. 2002;62(4):593–604.

19. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O: Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement, a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 319–27.
20. Burton LA, Harden C: Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997; 27: 29–32.
21. Buttery PC, Sisodiya SM: The safety, tolerability and adverse events profile of tiagabine. *Rev Contemp Pharmacother* 2002, 12: 251–264.
22. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S i wsp.: Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1999; 41: 813–818.
23. Curran HV, Java R: Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 529–33.
24. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E i wsp.: Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1997; 10: 243–246.
25. Devinsky O: Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1995, 36 (supl. 2), 46.
26. Dodrill Carl B, Arnett John L, Deaton R, Lenz GT, Sommerville KW: Tiagabine versus phenytoin and carbamazepine as add-on therapies: Effects on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsy Res* 2000; 42: 123–32.
27. Dodrill Carl B, Arnett John L, Shu Vincent, Pixton Glenn C, Lenz Gregory T, Sommerville Kenneth W: Effects of tiagabine monotherapy on abilities, adjustment and mood. *Epilepsia*, 1998; 39 (1): 33–42.
28. Dodrill Carl B, Arnett John L, Sommerville Kenneth W, Shu V: Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1025–1031.
29. Dodrill Carl B, Arnett John L, Sommerville Kenneth W, Sussman NM: Effects of differing dosages of vigabatrin on cognitive abilities and quality of the life in epilepsy. *Epilepsia*, 1995; 36: 164–173.
30. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM: Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*, 1993; 43: 2501–2507.
31. Edwards KR, Kamin M: The beneficial effects of slowing the initial titration rate of topiramate. *Neurology* 1997; 48: A39.
32. Edwards KR, Sackellares Jc, Vuong A, Hammer AE, Baret PS: Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 28–36.
33. Elger ChE, Helstaedter Ch, Kurthen M: Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurology* 2004,3, 663–672.
34. Ettinger AB, Weisbrot DM, Saracco J, Dhoon A, Kanner A, devinsky O: Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998; 39:874–7.
35. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R: Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 524–34.
36. French J, Edrich P, Cramer JA: A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47:77–90.
37. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE, Helmstaedter C: Efficacy and cognitive side Effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2005, 6: 373–381.
38. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A.: Carbamazepine and phenytoin. Comparison of cognitive effects in epileptic patients during monotherapy and withdrawal. *Arch Neurol.* 1988 Aug; 45 (8): 892–4.
39. Gao L, Zhou S, Wang J: The effects of phenytoin and carbamazepine on the cognitive function of epileptic patients. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1993 Sep; 24 (3): 328–30.
40. Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB, Farrell K: factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 200–3.

41. Gillham RA, Blacklaw J, Mc Kee PJ, Brodie MJ: Effect of vigabatrin on sedation and cognitive function in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Dec; 56 (12): 1271–5.
42. Gilliam FG: Topiramate monotherapy: Randomized controlled trial in patients with recently diagnosed localization related epilepsy. *Neurology* 1999; 52(2): 248–253.
43. Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan SJ: Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive functions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; Sep 57 (9): 1057–63.
44. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M: Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand* 2003; 108 (Suppl. 180): 23–32.
45. Jędrzejczak J: Tiagabine as add-on therapy may be more effective with valproic acid-open label, multicentre study of patients with focal epilepsy. *European Journal of Neurology* 2005, 12: 176–180.
46. Jha S, Kumar V, Mishra VN: Effect of common anti-epileptic drugs on cognition in school-children with epilepsy. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2001 Oct; 45 (4): 507–10.
47. Kalvainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ: Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomised controlled study. *Arch Neurol.* 1995 Oct; 52 (10): 989–96.
48. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A, Riekkinen PJ: Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Research* 1996, 25: 291–297.
49. Kalviainen R: Long-term safety of tiagabine. *Epilepsia* 2001, 42 (Suppl. 3): 46–48.
50. Kleinknecht RA, Donaldson D: A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J Nerv Ment Dis.* 1975 Dec; 161 (6): 399–414.
51. Kockelman E, Elger CE, Helmstaedter C: Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav.* 2004 Oct; 5 (5): 716–21.
52. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C: Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54: 171–8.
53. Lambert PA, Venaud G: Use of valpromide in psychiatric therapeutics. *Encephale.* 1987 Nov-Dec; 13 (6): 367–73.
54. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ: gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 372–6.
55. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al.: The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339–47.
56. Legarda SB, Booth MP, Fennell EB, Maria BL: Altered cognitive functioning in children with idiopathic epilepsy receiving valproate monotherapy. *J Child Neurol.* 1996 Jul; 11 (4): 321–30.
57. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al.: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321–7.
58. Martin R, Meador K, Turrentine L et al.: Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42: 764–71.
59. Mattson RH: Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995, 36 (Suppl. 2); 13–26.
60. McGuire AM, Duncan JS, Trimble M.R: Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 33 (1992) 128–134.
61. Mckee P: Treating refractory epilepsy with tiagabine: clinical experience. *Seizure* 2004 13, 471–473.
62. Meador KJ, Baker GA: Behavioral and Cognitive Effects of Lamotrigine. *J. Child Neurol.*, 1997, 12, 44.
63. Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM: Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2001; 2: SS1–SS17.

64. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW: Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40 (3 Part1): 391–4.
65. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R: Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003; 60: 1483–8.
66. Meador KJ: Assessing cognitive effects of a new AED without the bias of practice effects. *Epilepsy*, 1997; 38 (30): 60–64.
67. Meador KJ: Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*, 2002 Apr 23; 58 (8 Suppl 5): S21–6.
68. Mojs E, Galas-Zgorzalewicz B, Steinborn B.: Wybrane neuropsychologiczne aspekty funkcjonowania poznawczego dzieci i młodzieży z padaczką leczonych lamotryginą. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000; 34, Suplement 1, 153–164.
69. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JWAS: Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 1104–7.
70. Neyens LG, Alpherts WC, Aldenkamp AP: Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 411–9.
71. Ogunrin O, Adamolekun B, Ogunniyi AO, Aldenkamp AP: Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *Can J. Neurol. Sci.* 2000; 27: 148–151.
72. Ojemann ML, Ojemann GA, Dodrill CB, Crawford CA, Holmes MD, Dudley DL: Language disturbances as side effects of topiramate and zonisamide therapy. *Epilepsy Behav.* 2001 Dec; 2 (6): 579–584.
73. Ostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL i wsp.: Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with “epilepsy only” – a prospective, longitudinal, controlled study starting and diagnosis. *Pediatrics* 2003; 112: 1338–1344.
74. Ortinski P, Meador KJ: Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5:S60–5.
75. Patsalos PN, Duncan JS: Antiepileptic drugs: A review of clinically significant interactions. *Drug Safety*, 1993; 9: 156–184.
76. Perucca E: The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol*, 1996; 42: 531–543.
77. Placidi F, Marciari M.G., Diomedì M., Scalise A., Giacomini P., Gigli G.L.: Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000 Aug Vol102, Issue 2; 81.
78. Pulliainen V, Jokelainen M: Comparing the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in long-term monotherapy: a two-year follow-up. *Epilepsia* 1995 Dec; 36 (12):1195–202.
79. Pulliainen V, Jokelainen M: Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand.* 1994 Feb; 89(2): 81–6.
80. Pulliainen V, Kuikka P, Jokelainen M: Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101:73–78.
81. Rahmann A, Stodieck S, Husstedt IW, Evers S: Pre-attentive cognitive processing in epilepsy. A pilot study on the impact of epilepsy type and anti-epileptic treatment. *Eur Neurol.* 2002; 48 (3): 146–52.
82. Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ: Cognitive effects of anti-convulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998; 7: 159–62.
83. Riekkinen PJ, Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A.: Cognitive and electrophysiological effects of tiagabine add-on therapy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 1994; 44 (supply 2): A321.
84. Sabers A, Moller A, Dam M i wsp.: Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1995 Jul; 92 (1): 19–27.
85. Salinsky MC, Storzbach PhD, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB: Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 792–798.

86. Schmidt A, Darius J, Brosz M, Roth N, Meyer FP, Kroker S, Wien F, Brett B: The effect of valproic acid monotherapy on behavior and cognitive performance of children with idiopathic generalized epilepsy. *Kinder Jugendpsychiatr.* 1995 Sep; 23 (3): 161–70.
87. Schmidt D, Gram L, Brodie M et al.: Tiagabine in the treatment of epilepsy: A clinical review with a guide for the prescribing physician. *Epilepsy Res* 2000; 41: 245–51.
88. Selai C, Bannister D, Trimble M: Antiepileptic drugs and the regulation of mood and quality of life (QOL): The evidence from epilepsy. *Epilepsia Jun* 2005 46, 4: 50.
89. Shorvon SD: Safety of topiramate: Adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl. 2): S18–22.
90. Smith PEM: The teenager with epilepsy has special needs. *B.M.J.*, 1998, 317: 960–961.
91. Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z: psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1330–7.
92. Sveinbjornsdottir S, Sander JWAS, Patsalos PN, Upton D, Thompson PJ, Duncan JS: Neuropsychological effects of tiagabine, a potential new antiepileptic drug. *Seizure* 1994; 3: 29–35.
93. Tallis R, Boon P, perucca E, Stephen L: Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl. 2): S33–9.
94. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.: Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 1134–40.
95. Thomas L, Trimble M, Schmitz B, Ring H: Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective survey. *Epilepsy Res* 1996; 25: 21–7.
96. Thompson PF, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JWAS: Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 636–41.
97. Thompson PJ, Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia*, 1982 Oct; 23 (5): 531–44.
98. Thompson PJ: Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia.* 1992; 33 Suppl. 6: S37–40
99. Trimble MR, Cull CA: Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56 Suppl Pt 1: S140–6; discussion S147–9.
100. Trimble MR, Reynolds EM (red): *Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function.* John Wiley Sons Chichester. New York–Brisbane–Toronto–Singapore 1998.
101. Vining EP, Mellits ED, Dorsen MM et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165–74.
102. Weglage J, demsky A, Pietsch M, Kurlemann G: neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrottemporal spikes with and without seizures. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1997; 39:646–651.
103. Wolf SM, Shinnar S, Kang H, Gil KB, Moshe SL: Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. *Epilepsia* 1995; 36: 1203–5.