

Poprawa nastroju u chorych na padaczkę leczonych okskarbazepiną

Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy

Marianna Mazza^{1*}, Giacomo Della Marca², Marco Di Nicola¹, Giovanni Martinotti¹, Gino Pozzi¹, Luigi Janiri¹, Pietro Bria¹, Salvatore Mazza²

¹Institute of Psychiatry and Psychology, Catholic University of Sacred Heart, Via Ugo De Carolis 48, Rzym, Włochy

²Department of Neurosciences, Epilepsy Center, Catholic University of Sacred Heart, Rzym, Włochy

Przedrukowano za zgodą z: *Epilepsy & Behavior* 2007; 10: 397–401

Streszczenie

Celem niniejszej analizy była prospektywna ocena, czy leczenie okskarbazepiną jest skorelowane z ilościową poprawą nastroju oraz zmniejszeniem objawów lękowych u dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi. Objawy depresji oraz lęku oceniono za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HDRS), Skali Dystymii Cornella (CDRS), Skali Depresji Becka (BDI) i Skali Lęku Hamiltona (HARS). Do badania włączono grupę kontrolną, składającą się z 40 pacjentów cierpiących z powodu padaczki i leczonych innymi lekami niż okskarbazepina, oraz grupę 40 pacjentów, których leczono okskarbazepiną. W badaniu z zastosowaniem skali CDRS wykazano istotną poprawę nastroju w przebiegu 3-miesięcznego okresu leczenia okskarbazepiną. Stwierdzono również poprawę wyników w skalach HDRS i BDI w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną, ale wynik ten nie był istotny statystycznie. Ponadto, w grupie 28 spośród 40 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy prezentowali cechy dystymii według kryteriów skali CDRS na początku badania (wynik ≥ 20 pkt.), stwierdzono poprawę nastroju zgodną z efektem przeciwdepresyjnym stosowanego leczenia (wynik < 20 pkt.). Mimo że prezentowane wyniki nie dostarczają ostatecznych dowodów, które uprawniałyby do stosowania okskarbazepiny jako leku przeciwdepresyjnego, znamienne zmniejszenie objawów dystymicznych w wyniku podawania okskarbazepiny w porównaniu z grupą kontrolną potwierdza hipotezę, że okskarbazepina poprawia nastrój.

Udar Mózgu 2009; 11 (1): 34–40

Słowa kluczowe: padaczka, dystymia, depresja, lęk, okskarbazepina

Abstract

This study prospectively examined whether continued add-on treatment with oxcarbazepine (OXC) is associated with quantitative improvement in mood and anxiety symptoms in adult patients with partial epilepsy. Depressive symptoms and anxiety were assessed by clinical interview using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the Cornell Dysthymia Rating Scale (CDRS), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). Forty controls (patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs other than OXC) and 40 OXC-treated patients were enrolled and completed the study. In our study, a significant improvement in affect, as measured by the CDRS, was demonstrated during the course of OXC treatment for 3 months. HDRS and BDI scores also declined in the OXC-treated group, but these decreases did not reach statistical significance. In addition, 28 of 40 OXC-treated subjects who were dysthymic by CDRS criteria on study entry (score ≥ 20) demonstrated affective improvement consistent with a treatment-related antidepressant effect (score < 20). Although our results do not provide conclusive evidence supporting the specific use of OXC as an antidepressant, the significant decline in dysthymic symptoms in OXC-treated subjects compared with controls lends support to the hypothesis that OXC improves mood.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2009; 11 (1): 34–40

Key words: epilepsy, dysthymia, depression, anxiety, oxcarbazepine

Autorka odpowiedzialna za korespondencję:

faks: +39 063 550 19 09
e-mail: marianna.mazza@rm.unicatt.it
mariannamazza@hotmail.com

Reprinted from *Epilepsy & Behavior*, 10, Marianna Mazza, Giacomo Della Marca, Marco Di Nicola, Giovanni Martinotti, Gino Pozzi, Luigi Janiri, Pietro Bria, Salvatore Mazza, Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy, 397–401, 2007, with permission from Elsevier

Tłumaczenie: Artur Dziadkiewicz
Wydanie polskie: Via Medica

Wprowadzenie

Oxkarbazepina jest analogiem ketonowym karbamazepiny i została opracowana w celu uzyskania odpowiednika karbamazepiny, który będzie na tyle podobny pod względem chemicznym, że osiągnie zbliżoną skuteczność, przy mniejszym nasileniu działań niepożądanych. Efekt działania okskarbazepiny opiera się prawdopodobnie na blo-

kowaniu sodowych i wapniowych kanałów zależnych od napięcia. Okskarbazepina okazała się skuteczna w leczeniu padaczki z napadami częściowymi i bolesnych neuropatii. Głównym aktywnym metabolitem okskarbazepiny jest jej pochodna monohydroksylowa (MHD, *monohydroxy derivative*). W przeciwieństwie do karbamazepiny i jej aktywnego metabolitu epoksydowego, okskarbazepina i jej MHD powodują mniej działań niepożądanych i negatywnych interakcji lekowych. W dalszych badaniach oceniono więc okskarbazepinę jako lek prawdopodobnie stabilizujący nastrój, którego dodatkową zaletą jest mniejsza liczba poważnych działań niepożądanych w porównaniu z karbamazepiną [1].

Okskarbazepina jest zarejestrowana w Europie jako lek przeciwpadaczkowy od wczesnych lat 80. XX wieku; w Stanach Zjednoczonych jest zarejestrowana od 2000 roku jako lek stosowany w monoterapii padaczki z napadami częściowymi u osób dorosłych oraz w terapii skojarzonej w napadach częściowych wtórnie uogólnionych u dzieci w wieku 4–16 lat [2].

Niewiele danych wskazuje na teratogenne działanie okskarbazepiny, ale lek ten przechodzi przez łożysko i jest wydalany z mlekiem matki. W porównaniu z karbamazepiną, okskarbazepina w znacznie mniejszym stopniu pobudza cytochrom P450 3A4/5, hamuje zaś tylko enzym 2C19 [3]. Z tego powodu występuje niewiele klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem okskarbazepiny, niemniej stwierdza się obniżone stężenia estrogenów i progesteronu w osoczu w przypadku stosowania antykoncepcji doustnej. W celu przeciwdziałania temu efektowi dawki preparatów antykoncepcyjnych powinny być większe lub należy stosować inne metody antykoncepcji.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi są: bóle głowy, senność, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności. Innymi, rzadszymi niepożądanymi skutkami leczenia są wykwity skórne, wymioty, parkinsonizm i leukopenia.

U 25–50% pacjentów przyjmujących okskarbazepinę stwierdzono hiponatremię, definiowaną jako obniżenie stężenia sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l [4]. Ponadto okskarbazepina może indukować enzymy P450C1 i P450C24, które są odpowiedzialne za metabolizm 25-hydroksywitamiны D [5]. Możliwy jest negatywny wpływ okskarbazepiny przyjmowanej w dużych dawkach na metabolizm kostny, ale nie obserwuje się tego w przypadku stosowania mniejszych dawek. Konieczne są jednak dalsze badania w celu weryfikacji tych doniesień. Mimo to dobrym rozwiązaniem jest przepisywanie pacjentom leczonym

okskarbazepiną zastępczej terapii 25-hydroksywitaminą D.

Okskarbazepina, padaczka i zaburzenia nastroju

Niektóre badania dowodzą, że okskarbazepina w monoterapii może być korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów z padaczką z napadami częściowymi lub słabo tolerujących stosowany aktualnie tryb monoterapii [6, 7]. Okskarbazepina może być skutecznym składnikiem wstępnej terapii niedawno zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi i uzupełnieniem leczenia lekoopornej padaczki z napadami częściowymi — zarówno u dorosłych, jak i dzieci [2, 3, 8, 9].

W badaniach przeprowadzonych w uniwersyteckich centrach leczenia padaczek dowiedziono, że depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym występującym między napadami, ze wskaźnikiem dużej depresji według *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) na poziomie 30%. Jest to wynik znamienne wyższy niż średni wynik populacyjny wynoszący 16%. Ponadto w badaniach głównych problemów zgłaszanych przez pacjentów z padaczką, przeprowadzonych za pomocą kwestionariusza, ujawniono, że blisko 30% badanych spontanicznie zgłaszało nastrój depresyjny jako istotny problem w życiu i radzeniu sobie z padaczką [10, 11]. Blumer i wsp. [12] opisali atypowe zaburzenia nastroju u 1/3 pacjentów z padaczką poddanych obserwacji neurodiagnostycznej. Opisane zaburzenia nastroju charakteryzowały się: depresyjnym nastrojem, anergią, drażliwością, epizodami euforii, atypowym bólem, bezsennością i fobiami. Sugerowano, by „międzynapadowe zaburzenia nastroju” wyodrębnić jako nową kategorię diagnostyczną zaburzeń nastroju związanych z padaczką i uznać ich prawdopodobnie organiczne podłoże. Kanner i Palac [13] sugerują, że znamienny odsetek pacjentów z padaczką cierpiących z powodu międzynapadowych epizodów depresji ma zaburzenia o typie dystymicznym, o przebiegu podobnym do depresji. Wynikają one z przewlekłego przebiegu choroby, z okresami wolnymi od napadów.

Częstsza depresja u pacjentów z padaczką nasuwa przypuszczenie, że procesy padaczkowe predysponują do rozwoju depresji, niemniej takiej korelacji dotychczas nie udowodniono [14]. Stany emocjonalne o wysokiej intensywności wywołują zmiany w neurotransmisji i na odwrót — zmiany w neurotransmisji wywołane przez napady padaczkowe, zlokalizowane w pewnych obszarach mózgu, predysponują do intensyfikacji zaburzeń emo-

cjonalnych. Rola kindlingu, dobrze znanego zjawiska epileptogennego, w występowaniu depresji u pacjentów z padaczką nie została dotychczas wyjaśniona [15]. Większą predyspozycję do rozwoju depresji u chorych na padaczkę sugeruje również częste występowanie ciężkich zespołów depresyjnych, wymagających hospitalizacji oraz zwiększone ryzyko samobójstwa u tych chorych. Ryzyko wystąpienia obu tych zjawisk znacznie przekracza ryzyko stwierdzone w innych chorobach somatycznych i neurologicznych [16–18].

Z relacji pacjentów wynika, że stosowanie okskarbazepiny, jako składnika farmakoterapii w padaczce, wiąże się z ich „lepszym samopoczuciem”. Dlatego autorzy niniejszej publikacji przeprowadzili badanie mające na celu stwierdzenie, czy wprowadzenie okskarbazepiny do farmakoterapii padaczki wiąże się z ilościową poprawą nastroju i zmniejszeniem objawów lękowych u dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi.

Metody

Niniejsze badanie miało charakter otwarty; okskarbazepinę dodano do dotychczasowego trybu farmakologicznego leczenia przeciwpadaczkowego pacjentów. Do badania włączono dorosłych chorych, u których uznano zastosowanie okskarbazepiny za klinicznie wskazane do kontroli napadów. W badaniu brały udział osoby leczone w *Epilepsy Center* przy *Department of Neurosciences, Catholic University of Sacred Heart* w Rzymie. Pacjenci, którzy z powodu zaburzeń procesów poznawczych nie mogli być przebadani z użyciem baterii testów, byli wykluczani z badania.

Grupę kontrolną stanowili dorośli pacjenci z padaczką, którzy nadal mieli napady, ale nie chcieli zmieniać dotychczasowego trybu leczenia przeciwpadaczkowego. Nie stosowano placebo.

Od wszystkich pacjentów uzyskano świadomą zgodę na przeprowadzenie badania. Wykluczono chorych z postępującymi, strukturalnymi schorzeniami neurologicznymi, takimi jak guz mózgu. W próbie pozostali pacjenci, którzy podawali w wywiadzie zaburzenia psychiczne i przyjmowali stałe dawki leków przeciwdepresyjnych. Tych pacjentów nie wyłączało z badania, by wykryć każdy możliwy pozytywny wpływ okskarbazepiny na nastrój.

Ocena nastroju i lęku

U pacjentów na początku badania dokonano oceny nastroju i poziomu lęku. Objawy depresyjne oceniano na podstawie wywiadu klinicznego oraz Skali Depresji Hamiltona (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*) [19]. Zastosowano także

Skalę Dystymii Cornella (CDRS, *Cornell Dysthymia Rating Scale*) składającą się z 20 punktowanych przez klinicystę pytań, z pięcioma stopniami zaawansowania w każdym pytaniu [20]. Przekraczający 40 punktów wynik w skali CDRS koreluje z jawną klinicznie dystymią, zaś wyniki w przedziale od 20 do 40 punktów — z łagodnymi i umiarkowanymi objawami dystymicznymi. Ponadto wynik poniżej 20 punktów po zastosowaniu leczenia koreluje z odpowiedzią na terapię przeciwdepresyjną. Aby ocenić, jak pacjenci postrzegają swoje objawy, zastosowano Skalę Depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*) do samooceny [21]. Oceny lęku dokonano z zastosowaniem Skali Lęku Hamiltona (HARS, *Hamilton Anxiety Rating Scale*) [22].

W grupie pacjentów przyjmujących okskarbazepinę zastosowano baterie skal do oceny nastroju i lęku. Badanie przeprowadzono 2-krotnie; 1) po co najmniej 2 tygodniach od osiągnięcia stałej dawki okskarbazepiny, wymaganej do stabilizacji napadów oraz 2) po upływie około 3 miesięcy od pierwszego badania. Trzymiesięczną przerwę między obydwojema badaniami wyznaczono na podstawie szacunkowego czasu koniecznego do stabilizacji dawki okskarbazepiny w grupie leczonej. Podobny odstęp czasu między pierwszym i drugim badaniem obowiązywał również w grupie kontrolnej. Pozostałe leki — przeciwdepresyjne i inne — podawano między badaniami w niezmiennych dawkach. Przez cały okres badania u wszystkich pacjentów monitorowano częstość napadów padaczkowych oraz działania niepożądane leków.

Osobę badającą nie pozbawiano informacji na temat tego, czy pacjent jest leczony okskarbazepiną, czy należy do grupy kontrolnej, niemniej badający nie wiedział, jakie inne leki przyjmuje pacjent, a także nie znał wyników pierwszego badania, wykonując badanie drugie.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem dwuczynnikowej analizy wariancji z powtarzanym pomiarem (ANOVA), w celu oceny różnic w zakresie częstości napadów i wyników skal oceny nastroju i lęku w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz w grupie kontrolnej. Poziom istotności wyznaczono w 95-procentowym przedziale ufności. Do oceny korelacji dawki okskarbazepiny z wynikami w zastosowanych skalach użyto analizy regresji liniowej.

Wyniki

Przebadano 40 pacjentów wchodzących w skład grupy kontrolnej i 40 leczonych okskar-

Tabela I. Charakterystyka badanych osób oraz napadów padaczkowych w grupie leczonej okskarbazepiną i w grupie kontrolnej^aTable I. Subjects and seizure characteristics for the oxcarbazepine-treated and control groups^a

Grupa Group	Rozkład płci Sex ratio	Średni wiek Mean age	Średnia liczba napadów w miesiącu Mean seizures per month		Rozkład typów napadów Distribution of seizure types
			Badanie 1 Time 1	Badanie 2 Time 2	
Leczeni okskarbazepiną (n = 40) Oxcarbazepine (n = 40)	25 K/15 M 25 F/15 M	37,5 ± 14,8 37.5 ± 14.8	8,5 ± 18,6 8.5 ± 18.6	4,2 ± 6,6 4.2 ± 6.6	31 CP, 9 GTC 31 CP, 9 GTC
Grupa kontrolna (n = 40) Controls (n = 40)	23 K/17 M 23 F/17 M	39,2 ± 13,3 39.2 ± 13.3	4,6 ± 7,6 4.6 ± 7.6	3,5 ± 4,5 3.5 ± 4.5	20 CP, 10 GTC, 10 CP + GTC 20 CP, 10 GTC, 10 CP + GTC

^aŚrednie wyniki ± odchylenie standardowe/^aMean values ± SD are given; CP (complex partial) — napady częściowe złożone; GTC (secondarily generalized tonic-clonic) — wtórnice uogólnione napady toniczno-kloniczne

bazepiną. Rozkład płci i wieku badanych podano w tabeli I. U 3 pacjentów z grupy leczonej okskarbazepiną rozpoznano zaburzenia nastroju przed rozpoczęciem próby. Byli oni leczeni stałymi dawkami selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) podczas całego okresu badania.

Dane dotyczące średniej miesięcznej częstości napadów, ustalone w pierwszym i drugim badaniu w grupie leczonej okskarbazepiną i w grupie kontrolnej, podano w tabeli I. Wszyscy pacjenci zgłaszali napady o początkowo częściowym złożonym charakterze, przy czym w części przypadków występowały także wtórnice uogólnione napady toniczno-kloniczne.

W grupie leczonej okskarbazepiną 31 pacjentów zgłaszało zmniejszenie częstości napadów, u 4 pacjentów nastąpił wzrost częstości napadów, a kolejnych 4 nie zaobserwowało zmian. Jeden chory nie mógł dokładnie podać liczby napadów. Podczas drugiego badania w grupie kontrolnej 8 pacjentów zgłosiło zmniejszenie częstości napadów, 6 — wzrost ich częstości, zaś 26 nie zaobserwowało zmian. Wyniki te nie były znamienne. Nie było istotnych różnic w zakresie częstości napadów między pierwszym i drugim badaniem w grupie leczonej okskarbazepiną i w grupie kontrolnej ($p = 0,31$). Nie wykazano także korelacji między wynikami oceny nastroju i częstości napadów.

Podstawowy tryb leczenia przeciwpadaczkowego dla pacjentów z grupy kontrolnej i grupy leczonej okskarbazepiną przedstawiono w tabeli II. Okskarbazepinę stosowano w leczeniu skojarzonym u wszystkich 40 pacjentów z tej grupy.

W grupie leczonej okskarbazepiną końcowa dawka tego leku wynosiła 600–1800 mg/dobę, ze średnią dawką 1215 (± 470) mg/dobę. Czas między ocenami pacjentów wahał się od 1 do 6 miesięcy; średnio 2,8 ($\pm 1,5$) miesiąca. W grupie kon-

Tabela II. Podstawowe leczenie przeciwpadaczkowe w grupie otrzymującej okskarbazepinę i w grupie kontrolnej^aTable II. Baseline AED regimens for the oxcarbazepine-treated and control groups^a

Tryb leczenia przeciwpadacz- kowego AED regimen	Liczba pacjentów z grupy kontrolnej Number of control patients	Liczba pacjentów leczonych okskarbazepiną Number of oxcarba- zepine-treated patients
PHT	4	6
VPA	4	7
PB	4	5
LEV	6	4
TPM	8	8
CZP	3	4
LEV + VPA	6	4
PHT + VPA	2	1
PHT + PB	3	1

^aPHT (*phenytoin*) — fenytoina; VPA (*valproate*) — kwas walproinowy; PB (*phenobarbital*) — fenobarbital; LEV (*levetiracetam*) — lewetiracetam; TPM (*topiramate*) — topiramat; CZP (*clonazepam*) — klonazepam

trolnej czas między ocenami wahał się od 1 do 6 miesięcy; średnio 3,6 ($\pm 1,5$) miesiąca.

Średnie wyniki uzyskane na podstawie skali oceny nastroju i lęku — CDRS, BDI, HDRS i HARS — przedstawiono w tabeli III.

W grupie leczonej okskarbazepiną stwierdzono znamienne poprawę wyników w skali CDRS między pierwszym i drugim badaniem, w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,02$). Nie było istotnych różnic między grupą leczoną okskarbazepiną a grupą kontrolną w późniejszej ocenie za pomocą skali BDI, HARS i HDRS.

Tabela III. Porównanie wyników w skalach oceny nastroju i lęku oraz częstości napadów w grupie chorych leczonych okskarbazepiną i w grupie kontrolnej^a

Table III. Comparison of mood and anxiety scores and seizure frequency between oxcarbazepine-treated and control groups^a

Grupa (n = 40) Group (n = 40)	Skala Scale	Wynik Score		ANOVA
		Badanie 1 Time 1	Badanie 2 Time 2	
Leczeni okskarbazepiną <i>Oxcarbazepine</i>	CDRS	26,9 ± 13,6 26.9 ± 13.6	17,9 ± 12,2 17.9 ± 12.2	p = 0,02 P = 0.02
Grupa kontrolna <i>Controls</i>	CDRS	24,2 ± 12,1 24.2 ± 12.1	22,1 ± 11,6 22.1 ± 11.6	
Leczeni okskarbazepiną <i>Oxcarbazepine</i>	BDI	12,9 ± 9,3 12.9 ± 9.3	10,3 ± 8,4 10.3 ± 8.4	p = 0,33 P = 0.33
Grupa kontrolna <i>Controls</i>	BDI	11,7 ± 10,6 11.7 ± 10.6	11,9 ± 9,6 11.9 ± 9.6	
Leczeni okskarbazepiną <i>Oxcarbazepine</i>	HDRS	15,2 ± 10,4 15.2 ± 10.4	13,3 ± 9,7 13.3 ± 9.7	p = 0,47 P = 0.47
Grupa kontrolna <i>Controls</i>	HDRS	12,8 ± 7,6 12.8 ± 7.6	11,5 ± 6,6 11.5 ± 6.6	
Leczeni okskarbazepiną <i>Oxcarbazepine</i>	HARS	10,5 ± 7,7 10.5 ± 7.7	8,9 ± 7,6 8.9 ± 7.6	p = 0,88 P = 0.88
Grupa kontrolna <i>Controls</i>	HARS	10,6 ± 9,4 10.6 ± 9.4	8,7 ± 8,3 8.7 ± 8.3	
Średnia liczba napadów w miesiącu Mean seizures per month				
		Badanie 1 Time 1	Badanie 2 Time 2	
Leczeni okskarbazepiną <i>Oxcarbazepine</i>		8,5 ± 18,6 8.5 ± 18.6	4,2 ± 6,6 4.2 ± 6.6	p = 0,21 P = 0.21
Grupa kontrolna <i>Controls</i>		4,6 ± 7,6 4.6 ± 7.6	3,5 ± 4,5 3.5 ± 4.5	

^aŚrednia wartość ± odchylenie standardowe/^aMean values ± SD are given; CDRS (Cornell Dysthymia Rating Scale) — Skala Dystymii Cornella; BDI (Beck Depression Inventory) — Skala Depresji Becka; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) — Skala Depresji Hamiltona; HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) — Skala Lęku Hamiltona

Aby wnikliwiej ocenić wpływ okskarbazepiny na poprawę nastroju, wyodrębniono do analizy 28 pacjentów leczonych okskarbazepiną, którzy w skali CDRS uzyskali 20 lub więcej punktów w pierwszym badaniu [23]. Spośród tych 28 chorych 19 uzyskało (67,8%) wyniki poniżej 20 punktów po leczeniu okskarbazepiną (eutymia). Dwadzieścia spośród tych 28 osób stanowiły kobiety. Całą grupę 19 osób, których wyniki w skali CDRS uległy poprawie (wynik < 20 pkt.), stanowiły kobiety; u 15 stwierdzono zmniejszenie częstości napadów, u 4 nie było zmian. W grupie kontrolnej 30 pacjentów uzyskało w skali CDRS 20 lub więcej punktów w pierwszym badaniu i tylko 4 (13,3%) pacjentów uzyskało wynik poniżej 20 punktów w badaniu drugim.

Dziesięciu pacjentów w grupie leczonej okskarbazepiną i 8 w grupie kontrolnej uzyskało w skali CDRS wynik większy lub równy 40 punktom w pierwszym badaniu. Cała ta grupa spełniała kryteria umiarkowanej i ciężkiej depresji, również według skal HDRS i BDI.

Nie stwierdzono korelacji między dawką dobową okskarbazepiny i zmianami w skali CDRS w grupie leczonej okskarbazepiną (n = 40; r = 0,11). Podobnie, w podgrupie chorych leczonych okskarbazepiną z wynikami początkowymi w skali CDRS większymi lub równymi 20 punktom (n = 28) i w podgrupie pacjentów leczonych okskarbazepiną z wynikami początkowymi w skali CDRS poniżej 20 punktów (n = 19), między pierwszym i drugim badaniem nie stwierdzono korelacji między dawką

dobową okskarbazepiny i wynikami w skali CDRS (odpowiednio: $r = 0,12$ i $r = 0,07$).

Dyskusja

Zaprezentowane wyżej wyniki potwierdzają doniesienia o istnieniu zależności między terapią okskarbazepiną a poprawą nastroju u pacjentów z padaczką, a przy głębszej analizie sugerują, że mechanizm tego działania może się wiązać z ograniczeniem objawów depresyjnych. Przedstawione wyniki nie dostarczają twardych dowodów, że leczenie okskarbazepiną wiąże się z poprawą nastroju badanych pacjentów, udało się jednak wskazać ilościowo mierzalną poprawę nastroju związaną ze stosowaniem okskarbazepiny niezależnie od dawki, dzięki możliwości bezpośredniego porównania pacjentów leczonych okskarbazepiną z grupą kontrolną odpowiednią pod względem wieku, płci, rodzaju padaczki, częstości napadów i początkowych wyników w skalach oceny nastroju i lęku.

Samo ograniczenie częstości napadów nie może w pełni wyjaśnić poprawy nastroju w grupie leczonej okskarbazepiną w porównaniu z grupą kontrolną, mimo że zauważono tendencję do zmniejszania liczby napadów w grupie leczonej okskarbazepiną w porównaniu z grupą kontrolną. Nie był to jednak wynik istotny statystycznie. Występowanie możliwych, innych przyczyn uzyskania takich wyników (np. korzystnych wydarzeń życiowych, lepszego stosowania się do zaleceń) jest możliwe, choć mało prawdopodobne ze względu na staranne monitorowanie pacjentów.

Zaprezentowane badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze, badanie nie zostało zaślepienie i dlatego możliwe było pojawienie się błędów zależnych od badacza. Po drugie, nie przeprowadzono kontroli z udziałem grupy przyjmującej placebo.

Ilościowej oceny stanu emocjonalnego dokonano za pomocą skal HDRS, BDI i CDRS. Skale HDRS i BDI są szeroko stosowanymi narzędziami do oceny stanu emocjonalnego i są najbardziej użyteczne w ocenie odpowiedzi na leczenie, gdy u osób badanych występują objawy mieszczące się w kryteriach dużej depresji według DSM-IV. Ponieważ znany jest fakt, że pacjenci z padaczką często skarżą się na objawy depresyjne, jest możliwe, że standardowe narzędzia do oceny depresji nie są dostatecznie czułe do wykrywania subklinicznych objawów depresyjnych, które często współwystępują w przebiegu przewlekłej padaczki. Z tego powodu w tych przypadkach może być przydatna skala CDRS [23].

Skala CDRS koreluje ze skalami HDRS i BDI, gdy jest stosowana w ocenie odpowiedzi na lecze-

nie pacjentów z depresją. Obniżenie wyniku w skali CDRS poniżej 20 punktów, co traktuje się jako granicę wyniku optymalnego, silnie koreluje ze skutecznym leczeniem przeciwdepresyjnym [24]. Skala CDRS wydaje się również bardziej czuła niż HDRS lub BDI w rozpoznawaniu zaburzeń dystymicznych, które są formą przewlekłej depresji [23]. W szczególności niektórzy autorzy [25] udowodnili, że CDRS cechuje się większą rozpiętością w ocenianych stopniach nasilenia depresji niż HDRS i bardziej zadowalającą wiarygodnością niż HDRS, gdy badana jest populacja dystymiczna.

W zaprezentowanym badaniu uzyskano znamienne poprawę nastroju, zmierzoną w skali CDRS, w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również poprawę wyników w skalach HDRS i BDI w grupie leczonej okskarbazepiną, ale wyniki te nie były istotne statystycznie. Zatem CDRS może być bardziej czułym narzędziem w ocenie zmian w zakresie szerokiej gamy objawów depresyjnych u pacjentów z padaczką leczonych ambulatoryjnie. Wy tłumaczeniem większej czułości CDRS może być fakt, że w tej skali większą wagę przykładają do oceny subtelnych, dynamicznych i interpersonalnych objawów depresyjnych (np. obniżone poczucie własnej wartości), mniejszą zaś — do oceny neurowegetatywnych objawów towarzyszących depresji [20].

Mimo że wyniki prezentowanego badania nie dostarczają dowodów na słuszność włączenia okskarbazepiny do grupy leków przeciwdepresyjnych, to jednak 28 pacjentów z grupy 40 leczonych okskarbazepiną, którzy na początku badania cierpieli z powodu dystymii według kryteriów CDRS (wynik ≥ 20 pkt.), uzyskało poprawę nastroju zgodną z efektem leczenia przeciwdepresyjnego (wynik < 20 pkt.).

W grupie kontrolnej wyniki uzyskane na podstawie skal CDRS, HDRS i HARS poprawiły się, ale nie w sposób istotny statystycznie.

Zatem, znamienne poprawa objawów dystymicznych w grupie leczonej okskarbazepiną w porównaniu z grupą kontrolną w badanej populacji pacjentów z padaczką (nieselekcjonowanej pod względem depresji) potwierdza hipotezę, że okskarbazepina poprawia nastrój.

Wnioski

W minionych dekadach pojawiła się ogromna liczba nowych leków przeciwpadaczkowych, mających zastosowanie zarówno w psychiatrii, jak i w neurologii. Jako szczególna kategoria farmaceutyków leki przeciwpadaczkowe są niepowtarzalne

w swoim szerokim zastosowaniu i skuteczności w pozornie rozbieżnych, uwarunkowanych zmianami w mózgu, stanach klinicznych. Niektóre leki przeciwdrgawkowe stabilizują nastrój i są stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dwubiegunowych oraz jednobiegunowych zaburzeń nastroju. Są one również skuteczne w częściowej lub pierwotnie uogólnionej padaczce [26]. W szczególności, kwestię spełniania przez nie „podwójnej roli” stabilizatorów nastroju/leków przeciwdrgawkowych podnoszono w piśmiennictwie, ponieważ są to preparaty szeroko stosowane w neurologii jako leki pierwszego rzutu zarówno w padaczce, jak i w psychiatrii — w zaburzeniach nastroju [27]. Szczególnie intryguje fakt, że leki przeciwdrgawkowe mogą modyfikować ukryte zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, zarówno związane z patomechanizmem padaczki, jak i zaburzeń nastroju. Etiologia depresji w przebiegu padaczki nie została jednoznacznie określona, ale prawdopodobnie obejmuje ona złożone, indywidualne u każdego pacjenta, relacje czynników, takich jak choroby mózgu, które są przyczyną padaczki, negatywny, psychospołeczny wpływ padaczki oraz niepożądane działanie leków przeciwpadaczkowych. Należy pamiętać, że leki przeciwpadaczkowe mogą zarówno wzmagać, jak i łagodzić depresję. Nadzędne znaczenie ma więc odpowiedni wybór opcji terapeutycznych u pacjentów z padaczką.

Piśmiennictwo

1. Schmidt D., Elger C.E.: What is evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004, 5, 627–635.
2. Wellington K., Goa K.L.: Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001, 15, 137–163.
3. Bang L.M., Goa K.L.: Spotlight on oxcarbazepine in epilepsy. *CNS Drugs* 2004, 18, 57–61.
4. Dong X., Leppik I.E., White J., Rarick J.: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005, 65, 1976–1978.
5. Mintzer S., Boppana P., Toguri J., DeSantis A.: Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006, 47, 510–515.
6. Martinez W., Ingenito A., Blakeslee M., Barkley G.L., McCague K., D'Souza J.: Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006, 9, 448–456.

7. Pauleto G., Bergonzi P.; for the Triveneto Epilepsy Study Group: Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure* 2006, 15, 150–155.
8. Sachdeo R.C., Gates J.R., Bazil C.W. i wsp.: Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006, 9, 457–463.
9. Donati F., Gobbi G., Campistol J. i wsp.: Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology* 2006, 67, 679–682.
10. Jones J.E., Hermann B.P., Woodard J.L. i wsp.: Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia* 2005, 46, 731–735.
11. Lambert M.V., Robertson M.M.: Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 10): S21–S47.
12. Blumer D., Montouris G., Hermann B.: Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995, 7, 445–456.
13. Kanner A.M., Palac S.: Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav.* 2000, 1, 37–51.
14. Jobe P.C.: Common pathogenetic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav.* 2003, 4, S14–S24.
15. Weiss S.R., Post R.M.: Kindling: separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. *Neuropsychobiology* 1998, 38, 167–180.
16. Fukuchi T., Kanemoto K., Kato M. i wsp.: Death in epilepsy with special attention to suicide cases. *Epilepsy Res.* 2002, 51, 233–236.
17. Mazza M., Orsucci F., De Risio S., Bria P., Mazza S.: Epilepsy and depression: risk factors for suicide? *Clin. Ter.* 2004, 155, 425–427.
18. Grabowska-Grzyb A., Jedrzejczak J., Naganska E., Fiszler U.: Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Psychiatry Behav.* 2006, 8, 411–417.
19. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960, 12, 371–379.
20. Mason B., Kocsis J., Leon A.: Measurement of severity and treatment response in dysthymia. *Psychiatr. Ann.* 1993, 23, 625–631.
21. Beck A.T.: *Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects.* Hoeber, New York 1967.
22. Hamilton M.: The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959, 32, 50–55.
23. Harden C.L., Lazar L.M., Pick L.H. i wsp.: A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* 1999, 40, 1129–1134.
24. Mason B., Kocsis J., Leon A.: Assessment of symptoms and change in dysthymic disorder. W: Kocsis J.H., Klein D.N. red. *Diagnosis and treatment of chronic depression.* Guilford Press, New York 1995, 73–88.
25. Hellestein D.J., Batchelder S.T., Lee A., Borisovskaya M.: Rating dysthymia: an assessment of the construct and content validity of the Cornell Dysthymia Rating Scale. *J. Affect. Disord.* 2002, 71, 85–96.
26. Salpekar J.A., Conry J.A., Doss W. i wsp.: Clinical experience with anticonvulsant medication in pediatric epilepsy and comorbid bipolar spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2006, 9, 327–334.
27. Post R.M.: Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities. *Epilepsia* 2004; 45 (supl. 2): 5–14.