

Epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismit ja kognitio

Dosentti Reetta Kälviäinen

Kuopion epilepsiakeskus, KYS

Kognitiivisten häiriöiden esiintyminen epilepsiassa

Epidemiologisia tutkimuksia kognitiivisten häiriöiden esiintymisestä epilepsiassa ei ole tehty. Yleisesti on kuitenkin esitetty, että kognitiivisia häiriöitä on merkittäväällä osalla epilepsiapotilaista. Epilepsiaa sairastavien kognitiivista suoriutumista on verrattu iän ja sukupuolen suhteen vakioitujen terveiden verrokkien suoriutumiseen. Epilepsiaa sairastavilla on todettu olevan heikompi kognitiivinen suoriutuskyky kuin verrokkiryhmällä. Tutkittujen yksilöiden välillä on ollut huomattavaa vaihtelua, valtaosalla tutkituista yleinen älykyys on kuitenkin ollut normaalitasoa. Tavallisimmat epilepsiaan liittyvät kognitiiviset häiriöt ilmenevät tarkkaavaisuudessa, muistissa ja psykomotorisessa nopeudessa.

Neuropsykologiset ongelmat ovat yhteydessä muihin epilepsiaan liittyviin tekijöihin, ja useimmiten kognitiiviset häiriöt ovat sitä laajempia mitä vaikeammasta epilepsiasta on kyse. Hyvässä kohtauskontrollissa olevilla potilailla ei kognitiivisessa suoriutumisessa yleensä ole ongelmia, tai ongelmat ovat korkeintaan lieviä. Kuitenkin esimerkiksi nopeutta ja tarkkuutta vaativissa työtehtävissä lievätkin häiriöt voivat aiheuttaa huomattavan haitan.

Kognitiivisten häiriöiden monitekijäinen tausta

Epilepsiapotilaiden kognitiiviset häiriöt ovat etiologialtaan yleensä monitekijäisiä. Kognitiivisten häiriöiden esiintymiseen voivat vaikuttaa monet tekijät, kuten symptomaattisessa epilepsiassa tautiin johtanut aivosairaus tai aivovamma, epilepsiaoireyhtymä, mahdollinen runsaisiin tai pitkittyneisiin kohtauksiin liittyvä aivosolujen vaurioituminen, kohtaustyyppi tai -tyypit, kohtaustiheys, kohtausten vaikeusaste, epilepsian alkamisikä, kohtausten määrä ennen tehokasta hoitoa ja subkliiniset tai interiktaaliset purkaukset. Myös epilepsian hoito voi aiheuttaa kognitiivisia häiriöitä sekä epilepsialääkkeiden haittavaikutusten että epilepsian kirurgisen hoidon komplikaatioiden muodossa. Psykososiaalisilla tekijöillä, kuten vähällä koulutuksen määrällä ja heikolla työllistymisellä sekä elämäntilanteella yleensäkin voi olla kohtaustilanteesta riippumatta kognitiivista suoriutumista alentavaa vaikutusta. Lisäksi psyykkiset ongelmat, kuten masentuneisuus, ahdistuneisuus ja heikko elämänhallinnan tunne, saattavat lisätä ainakin potilaiden subjektiivisesti kokemien kognitiivisten häiriöiden määrää.

Epilepsian hoidon vaikutus epilepsiapotilaan kognitioon

Epilepsiaa hoidetaan pitkäaikaisella kohtauksia ennalta ehkäisevällä lääkehoidolla. Silti noin 25 % potilaista saa jatkuvasti kohtauksia asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta, ja uusista potilaista noin 5 % voidaan auttaa epilepsiakirurgisella toimenpiteellä. Yleensä diagnoosin jälkeinen varhainen hyvä kohtauskontrolli on sekä kohtausten pitkäaikaisennusteeseen että sosioekonomiseen ja kognitiiviseen ennusteeseen keskeisesti vaikuttava tekijä, ja vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla on enemmän kognitiivisia ongelmia kuin hyvässä kohtauskontrollissa olevilla potilailla. Kuitenkin myös epilepsiahoitoihin voi liittyä kognitiivisia haittavaikutuksia.

Tutkimusten mukaan kaikki epilepsialääkkeet vaikuttavat jossain määrin haitallisesti kognitioon sekä epilepsiaa sairastavilla että normaaleilla verrokeilla. Epilepsialääkkeet vähentävät neuronien ärtyvyyttä tai lisäävät inhibitorista neurotransmissiota, lisäksi lääkkeillä on systeemisiä, mm. endokriinisiä ja metabolisia vaikutuksia, jotka voivat epäsuorasti vaikuttaa myös kognitiivisiin toimintoihin. Haitat ovat selvimpiä silloin kun annokset ovat suuret ja käytetään yhdistelmä-lääkityksiä. Yksilölliset erot kognitiivisten haittojen kokemisessa ovat kuitenkin huomattavia. Keskeinen merkitys on aiemmalla aivojen elimellisellä toimintahäiriöllä, jota epilepsialääke voi korostaa. Toisaalta kohtausten tai subkliinisten purkausten poisjäämisen myötä epilepsialääke voi myös merkittävästi vähentää epilepsian tai subkliinisten purkausten aiheuttamia kognitiivisia ongelmia.

Tärkeimmät mekanismit, joilla voidaan estää epileptisen kohtauksen synty ja purkauksen leviäminen, ovat aivojen GABAergisen inhibitorisen hermovälityksen vahvistaminen, glutamaattivälitteisen eksitatorisen hermovälityksen vaimentaminen ja suorat vaikutukset neuronien ionikanaviin. Fenytoiiniin ja karbamatsepiiniin merkittävin vaikutusmekanismi on jännitteen säätelemän natriumkanavan toiminnan estäminen. Gabapentiiniin ja pregabaliiniin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta se ilmeisesti sitoutuu aivokuoren kalsiumkanavareseptoreihin ja suurentaa aivojen GABA-pitoisuuksia. Topiramaatilla näyttää olevan useita eri vaikutusmekanismeja: se salpaa natriumkanavia, stimuloi GABA-reseptoreita ja estää eksitatorisia AMPA-reseptoreita. Okskarbatsepiini ja lamotrigiini estävät jännitteen säätelemän natriumkanavan toimintaa kuten karbamatsepiini ja fenytoiini. Lamotrigiiniin on todettu estävän tällä mekanismilla eksitatoristen aminohappojen vapautumista, ja sillä on vaikutuksia myös kalsiumkanavien toimintaan. Samoin todenäköisesti tsonisamidilla on vaikutuksia sekä natriumkanavan että kalsiumkanavan kautta. Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei tunneta. Fenobarbitaali ja bentsodiatsepiinit vaikuttavat spesifisiin vaikutuskohtiinsa GABA-bentsodiatsepiini-reseptorikompleksissa. Etosuksimidin vaikutusmekanismi on T-luokan kalsiumkanavien toiminnan esto talamuksessa, mikä selittää sen kapea-alaisen vaikutuskirjon. Tiagabiini on hyvin selektiivinen GABA:n takaisinoton estäjä, ja vigabatriini estää

irreversiibelisti GABA: a hajottavaa GABA-trans-aminaasientsyymiä ja suurentaa aivojen GABA-pitoisuutta. Lakosamidi tehostaa selektiivisesti jänniteherkkien natriumkanavien hidasta inaktivaatiota.

Epilepsialääkkeiden sivuvaikutuksia koskevat tutkimustulokset on suurelta osin saatu työikäisiä ihmisiä tutkimalla. Lapsia sekä erityisesti vanhuksia koskevia tutkimustuloksia on vähän. Lapsilla keskushermoston kehittymisen keskeneräisyys ja iäkkäillä ihmisillä erilainen lääkeaineiden metabolia voivat lisätä herkkyyttä epilepsialääkkeiden sivuvaikutuksille. Lisäksi vanhuksilla sairauksiin ja ikääntymiseen liittyvät kognitiivisen suorituskyvyn muutokset voivat korostua ja tulla haittaaviksi epilepsian ja epilepsialääkityksen myötä.

Epilepsialääkkeet vaikuttavat haitallisesti ensisijaisesti psykomotoriseen nopeuteen ja tarkkaavuuteen. Niillä saattaa olla vaikutuksia myös oppimiseen ja muistiin. Lisäksi osa lääkkeistä saattaa aiheuttaa masentuneisuutta ja ahdistuneisuutta; osa taas on vaikutuksiltaan mielialaa stabiloivia. Epilepsialääkkeiden kognitiiviset vaikutukset saattavat olla hyvin lieviä ja tulla esille toistetuissa neuropsykologisissa testauksissa ainoastaan harjoitusvaikutuksen puuttumisena. Viimeaikaisten potilas-verrokkitutkimusten mukaan bentsodiatsepiineilla ja barbituraateilla on muita lääkkeitä merkittävästi enemmän kognitiivisia haittavaikutuksia. Terapeuttisilla pitoisuuksilla käytettäessä fenytoiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin ja valproaatin haittavaikutukset ovat samankaltaisia ja yleensä lieviä. Topiramaattia lukuunottamatta uusilla lääkkeillä – gabapentiinillä, lamotrigiinillä, tiagabiinilla ja vigabatriinilla – on todettu jopa vähemmän haittavaikutuksia kuin perinteisillä epilepsialääkkeillä. Tsonisamidin vaikutukset ovat todennäköisesti samansuuntaiset kuin topiramaatin. Lakosamidia, levetirasetaamia ja pregabliinia ei ole juuri tutkittu. Uusia lääkkeitä keskenään vertailevia tutkimuksia on nykyisellään tehty vasta vähän.