

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

А.В. Ушкалова¹, Е.А. Ушкалова²

¹ Отдел терапии психических заболеваний МНИИП, Москва

² Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Рассматривается влияние базовых антиконвульсантов и противосудорожных средств последнего поколения на когнитивные функции и поведение. Подчеркивается, что при назначении противосудорожных средств необходимо помнить о значительных различиях между препаратами этой группы в отношении их влияния на когнитивные функции, настроение и поведение, что может иметь значение для качества жизни больных.

Подчеркивается, что при назначении противозипептических базовых антиконвульсантов вальпроат и карбамазепин обладают минимальным влиянием на когнитивные функции.

Однако данные о воздействии на когнитивные функции антиконвульсантов последнего поколения, появившихся сравнительно недавно, задокументированы значительно хуже, что требует их дальнейшего изучения в клинических исследованиях и мета-анализах.

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, когнитивные функции, поведенческие функции, качество жизни

Эпилепсия – широко распространенное хроническое заболевание, поражающее примерно 2–3 % жителей планеты [1]. Основные лекарственные средства (ЛС) для лечения эпилепсии – антиконвульсанты. Некоторые препараты этой группы (карбамазепин, вальпроат, ламотриджин) применяют в качестве стабилизаторов настроения при биполярных аффективных расстройствах. Кроме того, данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что противосудорожные препараты широко используют в мире по незарегистрированным показаниям, в т. ч. при шизофрении, больших депрессивных расстройствах, тревожных и тревожно-фобических расстройствах, посттравматическом синдроме, пограничных расстройствах личности, нарушениях пищевого поведения, токсикомании и других, преимущественно хронических заболеваниях [2–5]. Таким образом, антиконвульсанты получает значительное число людей на протяжении длительного времени, а иногда и пожизненно.

При длительной фармакотерапии особое значение приобретает ее влияние на качество жизни пациентов. У больных эпилепсией неудовлетворенность качеством жизни наблюдается значительно чаще, чем у здоровых людей, поэтому повышение его уровня

относится к основным целям лечения [6]. Более того, в настоящее время при наличии достаточно большого арсенала ЛС, позволяющих контролировать заболевание у большинства больных, обеспечение высокого уровня качества жизни выходит на лидирующие позиции среди целей терапии. Лучшим результатом лечения при эпилепсии должно быть достижение “отличной клинической ремиссии” и “хорошей социальной адаптации”.

При лечении препаратами, влияющими на ЦНС, качество жизни в значительной степени определяется их эффектами на когнитивные функции и поведение. У больных эпилепсией одним из наиболее важных факторов предупреждения развития когнитивных расстройств является адекватный контроль судорожных приступов [7, 8].

Показано, что взрослые больные эпилепсией с полностью контролируемые приступами могут иметь такой же уровень качества жизни, что и население в целом [9]. Однако у многих пациентов отклонения в показателях уровня жизни, связанные с нарушением когнитивных функций и настроения, персистируют и в случае полного контроля судорожных приступов с помощью фармакотерапии.

Наряду с патогенетическими механизмами заболевания это может объясняться побочными эффектами при-

меняемых ЛС, включая антиконвульсанты. Поэтому при выборе противосудорожного препарата всегда следует рассматривать вопрос о его потенциальном влиянии на качество жизни больного.

Назначая противосудорожное средство, необходимо помнить о значительных различиях между препаратами этой группы в отношении их влияния на когнитивные функции, настроение и поведение, что может иметь значение для качества жизни больных.

Наиболее выраженные и частые нарушения когнитивных функций наблюдаются в двух возрастных группах: у детей/подростков и лиц пожилого возраста [10]. Высокий риск когнитивных расстройств у детей, внутриутробно подвергшихся действию антиконвульсантов [11]. Факторами риска развития неблагоприятных когнитивных реакций у пожилых пациентов являются возрастное ухудшение интеллектуальной и сенсорной функций, изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛС, сопутствующие заболевания, полипрагмазия и связанный с ней высокий риск лекарственных взаимодействий, у детей – незрелость нервной системы. Кроме того, при выборе препарата детям следует учитывать тот факт, что последствия фармакотерапии могут влиять на всю их последующую жизнь. В исследованиях на живот-

ных показано, что антиконвульсанты могут оказывать серьезные негативные эффекты на развивающийся головной мозг, включая апоптоз нервных клеток [12, 13]. Возможно, эти эффекты лежат в основе персистирующих когнитивных расстройств, выявленных у детей, получавших противосудорожные препараты [14].

Самым нейротоксичным из всех антиконвульсантов считается фенобарбитал. Наряду с традиционными бензодиазепинами он наиболее часто вызывает когнитивные и поведенческие расстройства [15, 16].

Фенобарбитал может нарушать внимание, бдительность, речевые навыки, удлинять время реакции, ухудшать краткосрочную память и результаты IQ-тестирования [17]. При назначении препарата детям 3–5 лет негативные эффекты на речевую функцию и результаты IQ-тестирования персистировали в школьном возрасте [18]. Последний эффект вызывает особое беспокойство, поскольку в отличие от взрослых снижение IQ у детей указывает не на регресс ранее приобретенных когнитивных функций, а на замедление психического развития [15]. При лечении фенобарбиталом также возможно развитие гиперкинетического синдрома, повышенной сонливости, раздражительности и депрессии [14].

Бензодиазепины способны вызывать седацию, ухудшение памяти и внимания, негативно влиять на психомоторную функцию [19]. При применении клоназепама могут развиваться сонливость, гиперактивность, раздражительность и агрессивность. Клобазам реже вызывает психомоторные нарушения. При его использовании описаны изменения настроения, повышенная возбудимость, агрессия и расторможенность [20]. Значительные нарушения различных когнитивных функций выявлены у пожилых лиц, длительно употребляющих бензодиазепины [21]. У детей, получавших клобазам, через год лечения нейропсихологический профиль не отличался от такового при применении карбамазепина или фенитоина [15], однако последствия применения бензодиазепинов в педиатрии требуют дальнейшего изучения [22].

Среди противосудорожных средств первого поколения с наименьшим риском возникновения когнитивных нарушений ассоциируются вальпроат и карбамазепин [23].

Карбамазепин вызывает легкие когнитивные и психомоторные нарушения, которые частично могут быть обусловлены действием его активного метаболита [24]. У здоровых добровольцев при его применении в высокой дозе наблюдались отклонения в выполнении тестов, связанные с нарушением внимания и скорости реакции, сопровождавшиеся субъективным ощущением седации [25]. Результаты небольшого исследования у детей 6–12 лет предполагают наличие подгруппы пациентов с повышенной чувствительностью к когнитивным побочным эффектам карбамазепина, что диктует необходимость изучения индивидуального ответа на лечение этим препаратом [26].

В другом педиатрическом исследовании карбамазепина отмечено замедление альфа-ритма на ЭЭГ, что ассоциировалось со снижением интеллекта по результатам IQ-тестирования [27]. Не ясно, оказывают ли выявленные изменения негативное влияние на академическую успеваемость детей [28]?

Вальпроевая кислота характеризуется хорошим профилем когнитивных и поведенческих побочных реакций. В сравнительных исследованиях вальпроат и карбамазепин оказывали меньшее негативное влияние на когнитивные функции, чем фенитоин [23].

Фенитоин чаще других базовых антиконвульсантов вызывает двигательные расстройства [29]. При его применении возможно развитие тревожных расстройств, агрессивности, депрессии и повышенной утомляемости. Он имеет неблагоприятный профиль побочных эффектов и со стороны периферических органов и систем в т. ч. приводит к дефициту фолатов. Последний эффект, также характерный для фенобарбитала, может способствовать развитию когнитивных расстройств и депрессии [30]. Показана взаимосвязь между повышением в плазме уровня фенитоина/фенобарбитала, снижением концентрации фолиевой кислоты и развитием когнитивной дисфункции

[31]. Роль фолиевой кислоты в патогенезе когнитивных расстройств косвенно подтверждается и результатами пилотного исследования, в котором показано ее благоприятное влияние при нарушениях вербальной памяти, связанных с применением фенитоина и карбамазепина [31].

Влияние антиконвульсантов последнего поколения на когнитивные функции изучено хуже. Исключение составляет ламотриджин, благоприятный когнитивный профиль которого подтвержден результатами клинических исследований [32, 33]. При применении ламотриджина, прежде всего у детей, существует риск развития бессонницы и раздражительности [35].

Оскарбазепин в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании с карбамазепином и левитирацетамом при кратковременном применении у здоровых добровольцев продемонстрировал более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов, чем близкий к нему по структуре карбамазепин [36]. В другом исследовании он не отличался от фенитоина по влиянию на когнитивные функции [37]. В сравнительном рандомизированном исследовании с карбамазепином и вальпроатом, включившем 112 детей и подростков в возрасте 6–17 лет с вновь диагностированными парциальными судорогами, не удалось продемонстрировать его преимуществ перед препаратами сравнения при применении в течение 6 месяцев в отношении как контроля судорог, так и влияния на когнитивные функции [38]. Ухудшения когнитивных функций не наблюдалось ни в одной из трех групп. Напротив, в конце исследования при применении всех трех препаратов отмечено улучшение. К числу распространенных побочных эффектов окскарбазепина относится сонливость [35].

В исследованиях габапентина с участием лиц молодого возраста когнитивные нарушения также развивались редко или полностью отсутствовали [39, 40]. Однако при исследовании ЭЭГ пациентов без когнитивных нарушений, получавших габапентин, были выявлены изменения, сходные с наблюдавшимися у больных, полу-

чавших карбамазепин, но менее выраженные [41]. Клиническое значение этого эффекта неизвестно, однако он свидетельствует о том, что габапентин оказывает непосредственное действие на ЦНС и при длительном применении потенциально способен оказывать кумулятивный эффект на когнитивные функции [15]. Габапентин может вызывать раздражительность и агитацию, прежде всего у детей [35].

К числу препаратов, не оказывающих существенного негативного влияния на когнитивные функции, относят тиагабин. В одном исследовании монотерапия этим препаратом ассоциировалась с благоприятными изменениями психологических тестов [42], в другом – не приводила к развитию когнитивных нарушений и была сопоставимой по этому показателю с монотерапией карбамазепином [43]. Добавление тиагабина к другим противосудорожным средствам ассоциировалось с небольшим снижением вербальной памяти и субъективным ощущением потери энергии [44]. К неблагоприятным психотропным эффектам тиагабина относятся депрессия и раздражительность [35].

В небольшом проспективном исследовании показан благоприятный профиль когнитивных эффектов вигабатрина [45]. Эти результаты подтверждаются данными недавно опубликованного ретроспективного исследования у детей [46]. Неблагоприятные психотропные эффекты вигабатрина включают депрессию (5%), агитацию (7%), спутанность сознания и в редких случаях психоз [35].

Леветирацетам также может вызывать раздражительность и агрессию. В сравнительном исследовании с карбамазепином и окскарбазепином у добровольцев леветирацетам приводил к небольшому удлинению времени реакции, однако в меньшей степени, чем препараты сравнения [47]. В отличие от карбамазепина и окскарбазепина леветирацетам не вызывал изменений на ЭЭГ. В открытом исследовании у детей с аутизмом он оказывал благоприятное влияние на внимание, гиперактивность и нестабильность настроения [48].

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании, включившем медицинские записи 1189 взрослых амбулаторных пациентов, впервые начавших принимать антиконвульсанты, непереносимые когнитивные реакции, вызвавшие необходимость снижения дозы или отмены препарата, наблюдались при применении леветирацетама в 10,4% случаев [49]. Частота подобных реакций при использовании других противосудорожных препаратов составила: 7,3% – для габапентина, 8,3% – для вальпроата, 8,9% – для ламотриджина, 9,9% – для карбамазепина, 11,6% – для окскарбазепина, 14,9% – для зонисамида и 21,5% – для топирамата.

Последние два препарата, особенно топирамат, вызывают наибольшее беспокойство. Согласно имеющимся доказательным данным, топирамат ассоциируется с более высоким риском развития нейропсихологических расстройств, включая когнитивные, чем другие современные противосудорожные средства [10]. Исследования с участием здоровых добровольцев и больных эпилепсией показали, что топирамат потенциально способен вызывать диффузную когнитивную токсичность [50, 51]. Самым распространенным когнитивным эффектом топирамата является замедление психомоторных процессов [52]. Он может вызывать значительное ухудшение внимания и беглости речи, скорости обработки информации, языковых навыков, восприятия и рабочей памяти [53, 54]. У детей и подростков когнитивные и поведенческие расстройства относятся к числу наиболее частых побочных эффектов топирамата. В вышеприведенном исследовании непереносимые когнитивные реакции возникли у 11,1% пациентов, получавших монотерапию топираматом, что достоверно превышало частоту подобных реакций при применении карбамазепина или вальпроата [49]. Однако есть данные о том, что риск развития когнитивных нарушений снижается при применении препарата в низких дозах. В частности, это показано в многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором проводилось сравнение топирамата с карбамазепином

у детей. Топирамат ассоциировался с достоверным ($p = 0,037$) по сравнению с карбамазепином ухудшением различных показателей когнитивной функции [53]. Но у пациентов, получавших минимальные целевые дозы обоих препаратов, разница в частоте когнитивных эффектов отсутствовала.

Помимо когнитивных нарушений топирамат может вызывать сонливость (обычно у детей), атаксию, спутанность сознания, нервозность, депрессию и агитацию. К числу его распространенных побочных эффектов у детей/подростков относятся анорексия и связанная с ней значительная (до 10 кг) потеря веса [35].

По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований зонисамид вызывает легкую сонливость, спутанность сознания, замедление/нарушение мышления [17]. В высоких дозах он может затруднять вербальное обучение [25]. Непереносимые когнитивные реакции при применении зонисамида развивались достоверно чаще, чем при использовании вальпроата [49]. Наряду с леветирацетамом и топираматом он чаще большинства других антиконвульсантов вызывает психические расстройства.

Фактором риска развития когнитивных расстройств является сочетанное применение двух или большего количества антиконвульсантов. Согласно данным мета-анализа клинических исследований, комбинированная терапия сопряжена с более тяжелыми когнитивными расстройствами, чем монотерапия, вне зависимости от применяемых противосудорожных препаратов [23]. Серьезные нарушения могут возникать при сочетании двух препаратов, каждый из которых по отдельности обладает относительно небольшим влиянием на когнитивные функции. Когнитивные побочные эффекты также усиливаются при применении высоких доз антиконвульсантов [53–55]. Умеренное восстановление когнитивных функций и небольшое улучшение настроения возможны после отмены противосудорожных средств, однако риск рецидива судорог при этом увеличивается примерно в 2,5 раза [56, 57].

В целом расстройства когнитивных функций сильно коррелируют с изменениями настроения и поведения [57], однако при оценке когнитивных функций настроение является субъективным фактором. Хотя между субъективной и объективными оценками когнитивных функций существует определенная взаимосвязь, корреляция между ними выявляется далеко не всегда [41]. К субъективной

оценке пациентов следует относиться с осторожностью, даже в том случае, когда эффект подтвержден статистически [58].

Таким образом, среди традиционных противоэпилептических препаратов вальпроат оказывает минимальное влияние на когнитивные функции. При выборе препаратов последнего поколения следует принимать в расчет возможное неблагоприятное дей-

ствие на высшие психические функции некоторых из них. Риск когнитивных нарушений наиболее высок при применении топирамата и зонисамида.

Однако данные о влиянии на когнитивные функции антиконвульсантов последнего поколения, появившихся сравнительно недавно, задокументированы значительно хуже, что требует их дальнейшего изучения в клинических исследованиях и мета-анализах [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gitai DL, Romcy-Pereira RN, Gitai LL, et al. Genes and epilepsy I: epilepsy and genetic alterations. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(3):272–78.
2. Salzman C. New uses for lithium and anti-convulsants. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:230–44.
3. Rosenberg JM, Salzman C. Update: new uses for lithium and anticonvulsants. *CNS Spectr* 2007;12:831–41.
4. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, et al. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):972–82.
5. Lackner TE, Cloyd JC, Thomas LW, Lepik IE. Antiepileptic drug use in nursing home residents: effect of age, gender, and co-medication on patterns of use. *Epilepsia* 1998;39:1083–87.
6. Morrell MJ. Stigma and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3(6S2):21–25.
7. Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I: descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000;41:39–51.
8. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44(suppl. 4):21–29.
9. Leidy NK, Elixhauser BV, Means E, Willian MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999;53:162–66.
10. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58(suppl. 5):21–6.
11. American Academy of Pediatrics. Use of Psychoactive Medication During Pregnancy and Possible Effects on the Fetus and Newborn (RE9866). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129–32.
12. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann NY Acad Sci* 2003;993:103–14.
13. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, et al. Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 2002;12(4):488–98.
14. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, et al. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr* 1999;38:387–94.
15. Loring D. Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children. *Psychiatric Times* 2005;25(10).
16. Malagon-Valdez J. Cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Rev Neurol* 2003;36(3):288–92.
17. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216–22.
18. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23:35–56.
19. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002;8(1):45–58.
20. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583–90.
21. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):285–93.
22. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH, Finley GA, Loughlan HL Effects of benzodiazepines on explicit memory in a paediatric surgery setting. *Psychopharmacology* 2003;168(4):377–86.
23. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995;22:65–95.
24. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, et al. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990;7:219–25.
25. Macphee GJA, Goldie C, Roulston D, et al. Effect of carbamazepine on psychomotor performance in naive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:37–42.
26. Seidel WT, Mitchell WG. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14(11):716–23.
27. Frost JD Jr, Hrachovy RA, Glaze DG, Rettig GM. Alpha rhythm slowing during initiation of carbamazepine therapy: implications for future cognitive performance. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(1):57–63.
28. Baillet LL, Turk WR. The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: a prospective longitudinal study. *Epilepsia* 2000;41(4):426–31.
29. Wallace SJ. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Saf* 1996;15:378–93.
30. Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002;324:1512–15.
31. Trimble MR. Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia* 1988;29(Suppl):S19–S24.
32. Hernandez R, Fernandez Mde L, Miranda G, Suastegui R. Decrease of folic acid and cognitive alterations in patients with epilepsy treated with phenytoin or carbamazepine, pilot study. *Rev Invest Clin* 2005;57:522–31.
33. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52(2):321–27.
34. Meador KJ. Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: *The Treatment of Epilepsy*, Wyllie E, ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2005.
35. Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic Drugs: An Overview. Updated: Dec 11, 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>.

36. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2004;38(11):1816–22.
37. Aikia M, Kalvianen R, Sivenius J, et al. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow up. *Epilepsy Res* 1992;11:199–203.
38. Donati F, Gobbi G, Campistol J, et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure* 2007;16(8):670–79.
39. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a doubleblind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4):372–76.
40. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999;40(9):1279–85.
41. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, et al. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43(5):482–90.
42. Dodrill CB, Arnett JL, Shu V, et al. Effects of tiagabine monotherapy on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsia* 1998; 39(1):33–42.
43. Aikia M, Jutila L, Salmenpera T, Mervaala E, Kalviainen R. Comparison of the cognitive effects of tiagabine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed adult patients with partial epilepsy: pooled analysis of two long-term, randomized, follow-up studies. *Epilepsia* 2006;47(7): 1121–27
44. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):373–81.
45. Provinciali L, Bartolini M, Mari F, et al. Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1996;94(1):12–8
46. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008;49(7):1186–91.
47. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2004;38(11):1816–22.
48. Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23(4):225–30.
49. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2008.
50. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42: 1134–1140.
51. 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.
52. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, et al. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy – a cautionary note. *Can J Neurol Sci* 1999; 26(4):271–73.
53. Kang HC, Eun BL, Wu Lee C, et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(9):1716–23.
54. 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(2–3):171–78.
55. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49(3): 455–63.
56. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Slight improvement in mood and irritability after antiepileptic drug withdrawal: a controlled study in patients on monotherapy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):449–55.
57. Elixhauser A, Leidy NK, Meador K, Means E, Willian MK. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:13–24.
58. Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, et al. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1483–90.