

Cognitive Functions in Epileptic Patients on Lamotrigine and Other Antiepileptic Drugs

Zhamak Akhlaghi¹,
Hamed Cheraghmakani²,
Seyed Amir Hossein Batouli³,
Solmaz Khalifeh⁴,
Roohollah Abdi⁵,
Hassan Ashayeri⁶

¹ PhD Student in Cognitive Neuroscience, Institute for Cognitive Science Studies, Tehran, Iran

² Assistant Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Cognitive and Neuroscience Research Center (CNRC), Amir-Almomenin Hospital, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Professor, Department of Basic Sciences in Rehabilitation, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 6, 2018 ; Accepted February 24, 2019)

Abstract

Background and purpose: Anti-epileptic drugs (AEDs) can affect cognitive functions. The purpose of this study was to investigate the effects of lamotrigine (LT) on cognitive functions of patients with epilepsy.

Materials and methods: A study with retrospective cohort design was carried out in which we assessed cognitive functions of 20 IGE patients attending Sari Bu Ali Hospital, and 12 healthy subjects. The control group was matched for age, sex, and educational level. Standardized neuropsychological tests were used to evaluate cognitive functions. The study was analyzed applying one-way ANOVA and Tukey Test in SPSS.

Results: Compared with the control group, LT group showed poor performance in Stroop test and verbal fluency test-semantic test ($P < 0.05$). The group on other drugs were also found to have poor performance in verbal fluency test (phonetic and semantic), forward digit span task, and Stroop test compared with those of the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Compared with LT, other AEDs had more adverse effects on cognitive functions which could be due to their effect on channels and release changing stimulatory neurotransmitters.

Keywords: anti-epileptic drugs, cognitive functions, lamotrigine, standardized neuropsychological tests

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (172): 34-42 (Persian).

* **Corresponding Author:** Hassan Ashayeri - School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: Ashayerih.neuroscientist@yahoo.com)

بررسی عملکردهای شناختی در بیماران مصروع تحت درمان با داروی لاموتریزین در مقابل با دیگر داروهای ضد صرع

ژامک اخلاقی^۱حامد چراغمانی^۲سید امیرحسین بتولی^۳سولماز خلیفه^۴روح الله عبدی^۵حسن عشایری^۶

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضد صرع روی عملکردهای شناختی می‌توانند اثر بگذارند. در این مطالعه اثر داروی لاموتریزین روی عملکردهای شناختی بیماران مصروع مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: نوع مطالعه از نوع کوهورت گذشته نگر بود. در این مطالعه ۲۰ بیمار به صورت تصادفی از بیمارستان بوعلی ساری و ۱۲ فرد سالم از سطح جامعه به روش نمونه‌گیری در دسترس که از لحاظ سن، جنسیت و میزان تحصیلات همسان‌سازی شده بودند، انتخاب شده و برای ارزیابی عملکردهای شناختی شان از تست‌های استاندارد نوروسایکولوژی استفاده شد. آنالیز داده‌ها از طریق تست آنوای یک راهه و تست تعقیبی توکی از طریق نرم‌افزار SPSS صورت گرفته است.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که گروه LT (Lamotrigine) عملکرد ضعیفی در تست استروپ و تست سیالی کلام-معنایی در مقایسه با گروه کنترل دارد ($P < 0/05$) و گروه دیگر داروها عملکرد ضعیفی در تست‌های سیالی کلام-فونتیک و معنایی، ارقام رو به جلو و استروپ در مقایسه با گروه کنترل دارا می‌باشد ($P < 0/05$).

استنتاج: گروه دیگر داروها موجب اثرات نامطلوب بیش‌تری روی عملکردهای شناختی در مقایسه با گروه LT می‌شوند که می‌تواند به دلیل اثرگذاری روی کانال‌ها و تغییر آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی باشد.

واژه‌های کلیدی: داروهای ضد صرع، عملکردهای شناختی، لاموتریزین، تست استاندارد نوروسایکولوژی

مقدمه

تونیک-کلونیک است که حدود ۲۰ درصد کل بیماران مصروع را شامل می‌شود (۲). چندین روش برای ممانعت از تشنج نظیر استفاده از دارو، جراحی، رژیم غذایی مخصوص و تحریک عصب واگ وجود دارد که اولین

تشنج (seizure) در دوران کودکی و یا بلوغ از طریق امواج غیر نرمال الکتروانسفالوگرام (EEG _electroencephalogram) شناسایی می‌شود (۱). متداول‌ترین نوع صرع (epilepsy)، صرع فراگیر یا تشنج

E-mail: Ashayerih.neuroscientist@yahoo.com)

مؤلف مسئول: حسن عشایری - تهران: دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی

۱. دانشجوی دکتری علوم اعصاب شناختی، پژوهشکده علوم شناختی تهران (ICSS)، تهران، ایران

۲. استادیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شناخت، دانشگاه آزاد اسلامی تهران - علوم پزشکی، تهران، ایران

۵. استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استاد، گروه علوم پایه در توانبخشی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۷/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۲/۵

گام، استفاده از دارو است (۲). داروهای ضد صرع به دو دسته داروهای ضد صرع قدیمی و داروهای ضد صرع جدید تقسیم‌بندی می‌شوند (۳). عوامل متعددی می‌توانند اثرات نامطلوب روی عملکردهای شناختی بیماران مصروع بگذارند که از آن جمله، نوع تشنج، سن شروع تشنج، فرکانس تشنج، طول مدت تشنج، وراثت و نوع داروهای ضد صرع می‌باشد (۴، ۵). اثر داروهای ضد صرع روی رفتار و عملکردهای شناختی از طریق تغییر میزان آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی و مهارتی است (۶). به نظر می‌رسد که نوع سیستم نورونی درگیر تحت تاثیر عوامل خارجی و هم‌چنین مشخصات الکتروفیزیولوژیکی، تعیین‌کننده نتایج تحریکی و مهارتی می‌باشند (۷). داروهای ضد صرع روی توجه (attention)، گوش‌بزرنگی (vigilance)، حافظه (memory) و دیگر عملکردهای شناختی اثر می‌گذارند (۶). تنها مطالعات اندکی در خصوص اثر داروهای ضد صرع روی تشنج فراگیر در مقایسه با تشنج موضعی وجود دارد (۱).

مطالعه‌ای در گذشته بر روی ۱۹ بیمار مصروع مبتلا به صرع فراگیر و ۲۰ فرد سالم صورت گرفته است و عملکردهای شناختی آن دو دسته ارزیابی شدند (۸) هم‌چنین مطالعه‌ای بر روی اثرات داروی VPA (valproate) روی بیماران مصروع در مقایسه با بیماران مصروعی که دیگر داروهای ضد صرع به جز VPA به صورت تک‌دارویی و پلی‌تراپی مصرف می‌کردند، ارزیابی شد (۹). LT (Lamotrigine) در برخی موارد به عنوان تک‌دارویی تجویز می‌شود اما تاثیر آن روی عملکردهای شناختی در مقایسه با دیگر داروهای ضد صرع ارزیابی نشده است. LT یک داروی ضد صرع جدید است (۱۰) که به سهولت می‌تواند به درون بافت مغزی به دلیل خاصیت لیپوفیلیک نفوذ کند (۱۱). LT در تشنج موضعی، تشنج فراگیر اولیه و ثانویه استفاده می‌شود (۱۲). هدف از این مطالعه بررسی عملکردهای شناختی در بیماران Idiopathic Generalized Epilepsy-Tonic Clonic Seizure

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کوهورت گذشته‌نگر بوده است و بر روی بیمارانی که به طور روتین جهت دریافت خدمت مراجعه داشته‌اند، انجام شده است. مطالعه در مجموع روی ۳۲ نفر راست دست بالغ انجام شد. ما ۲۰ بیمار مبتلا به بیماری صرع را از کلینیک بیمارستان بوعلی ساری که همسو با معیارهای ورود به مطالعه بودند، به صورت تصادفی و ۱۲ فرد سالم از سطح جامعه به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب کردیم. در مجموع ۳ گروه در این مطالعه لحاظ شدند که شامل ۸ بیمار IGE-TCS که حداقل ۶ ماه LT با دوز (۳۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم/روز) از شرکت باختر شیمی دریافت می‌کردند و گروه (LT) نام‌گذاری شدند. (۳ خانم، میانگین سنی: 36 ± 11 ، با محدوده سنی: ۵۷-۲۴ سال) و گروه دوم شامل ۱۲ بیمار مبتلا به صرع IGE-TCS که حداقل ۶ ماه داروهای ضد صرع به غیر از LT (۳۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم/روز) دریافت می‌کردند که به نام گروه دیگر داروها نام‌گذاری شدند. (۵ خانم، میانگین سنی: 35 ± 8 ، با محدوده سنی: ۴۴-۲۳ سال) و ۱۲ فرد سالم (۵ خانم، میانگین سنی: 39 ± 8 ، با محدوده سنی: ۵۲-۲۶ سال) که فاقد دریافت هر نوع دارویی بودند، در گروه کنترل قرار گرفتند. تمام بیماران هوش نرمال داشتند. فاکتورهایی که برای ورود افراد بیمار در این مطالعه لحاظ شد شامل: شناسایی بیماران بالغ (بین ۶۰-۲۰ سال)، راست دست با IGE-TCS (اولیه یا ثانویه) که تنها داروهای ضد صرع را به مدت حداقل ۶ ماه دریافت می‌کردند (تصویر شماره ۱). تمام بیماران فاقد تکرر تشنج (seizure frequency)، (statues epilepticus) و (cluster) بودند. بیمارانی که دارای افسردگی بودند، از

طریق تست بک (beck test) شناسایی و از مطالعه حذف شدند. گروه کنترل هیچ گونه دارویی دریافت نمی کردند و هیچ کدام از آنها تاریخچه بیماری صرع نداشتند. بیماران IGE-TCS بر اساس تاریخچه بیماری و یافته های الکتروانسفالوگرام که به وسیله یک نورولوژیست با تجربه تایید شده بودند، شناسایی شدند. ما تمام پرونده های بیماران را ارزیابی کردیم و تنها ۸ بیمار از مجموع ۴۰ پرونده بیماران IGE-TCS یافتیم که فقط LT برای درمان شان به صورت تک دارویی (monotherapy) دریافت می کردند و دارای فاکتورهای ورود به مطالعه مان بودند و برای گروه دیگر داروها، فقط ۱۲ بیمار که با فاکتورهای ورود به مطالعه مان همسو بودند، یافتیم. برای ارزیابی تاثیرات داروها روی عملکردهای شناختی، تست های نوروسایکولوژیکی استاندارد روی بیماران مصروع در یک اتاق ثابت در کلینیک صرع بیمارستان بوعلی ساری توسط یک نوروسایتیست انجام شد. تست های استاندارد نوروسایکولوژی برای ارزیابی حافظه کوتاه مدت (short term memory) و حافظه کاری (working memory) از طریق تست ارقام رو به جلو FDST_Forward Digit Span Task و تست ارقام رو به عقب BDST_Backward Digit Span Task به ترتیب انجام شد. ارزیابی عملکرد اجرایی (executive function) از طریق تست سیالی کلام - فونتیک و معنایی صورت پذیرفت. پاسخ مهارتی (inhibitory response) و توجه (Attention) با استروپ تست ارزیابی شد.

۱- ارزیابی توجه و حافظه کاری با تست ارقام رو به عقب: اعداد به فرد گفته می شد و بیمار باید آنها را در ذهن نگه می داشت و برعکس می خواند. ارقام ۲-۹ تایی بودند. بیمار به ازای پاسخ صحیح نمره ۱ دریافت می کرد و در غیر این صورت صفر و در پایان نمره ها جمع می شدند.

۲- ارزیابی عملکرد اجرایی با تست سیالی کلام - فونتیک: بیمار در مدت زمان ۱ دقیقه می بایست

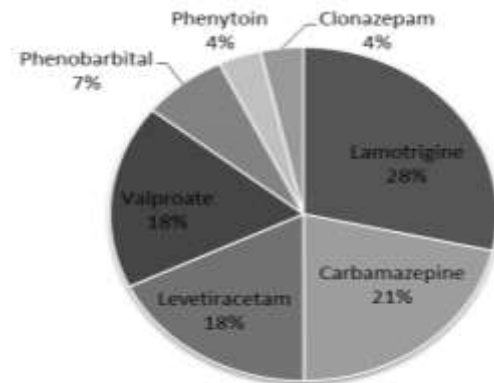
ماکزیمم ۳۰ کلمه که حرف ابتدای کلمات با یک حرف خاصی شروع می شد، نام می برد و این تست در مجموع برای سه حرف مختلف صورت پذیرفت.

۳- ارزیابی عملکرد اجرایی با تست سیالی کلام - سمتیک: نام بردن ۳۰ حیوان، ۳۰ میوه و ۳۰ کالای سوپر مارکت که هر کدام در مدت زمان ۱ دقیقه باید انجام می شد.

۴- ارزیابی پاسخ مهارتی با تست استروپ: تست استروپ به سه بخش تقسیم می شود. تست استروپ I؛ فرد باید مربع های رنگی را با حداکثر سرعت و حداقل اشتباه نام ببرد. تست استروپ II؛ فرد فقط نام کلمات را بدون توجه به رنگشان در کم ترین زمان ممکن می خواند و در تست استروپ III؛ فرد بدون در نظر گرفتن شکل کلمات، رنگ کلمات را در کم ترین زمان باید می خواند و مدت زمان و پاسخ های صحیح در هر سه بخش و یادداشت می شد.

۵- ارزیابی حافظه کوتاه مدت با تست ارقام رو به جلو: اعداد به فرد گفته می شدند و بیمار باید آنها را در ذهن نگه می داشت و به همان ترتیب می خواند. ارقام از ۲ - ۹ تایی بودند و فرد به ازای هر پاسخ صحیح نمره ۱ و در غیر این صورت نمره صفر را دریافت می کرد و در پایان نمره ها جمع می شدند. نتایج به دست آمده از تست های شناختی از طریق تست آنوای یک طرفه و تست تعقیب توکی در سه سطح گروه LT، گروه دیگر داروها و گروه کنترل با نرم افزار spss آنالیز و میانگین و انحراف معیار و سطح معنی داری به دست آمده، مقایسه و ارزیابی شدند که سطح معنی داری در این مطالعه $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. این مطالعه دارای تاییدیه کمیته اخلاق است و کد آن IR.IUMS.REC.1397.037 می باشد. بر اساس این تاییدیه حضور بیماران در این مطالعه کاملاً اختیاری بوده و هر زمان که تمایل داشتند، می توانستند از ادامه همکاری صرف نظر نموده و امتناع شان از ادامه همکاری هیچ گونه تاثیری در روند درمانشان نداشته

است. تمام اطلاعات بیماران محفوظ می‌باشد و حضورشان در مطالعه فاقد پرداخت هرگونه هزینه مالی بوده است.



تصویر شماره ۱: درصد مصرف دارو در بیماران مصروع در این مطالعه

یافته‌ها

ارزیابی نوروسایکولوژی

عملکرد شناختی ۲۰ بیمار و ۱۲ فرد سالم از گروه کنترل ارزیابی شد.

تفاوتی در آزمون ارقام رو به عقب، درصد پاسخ‌های صحیح (correct percentage) در تست استروپ II، III و تداخل زمانی در تست استروپ در بین گروه‌ها دیده نشد. به طوری که در تست ارقام رو به عقب، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (7 ± 3) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (7 ± 2) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (5 ± 2) بود که معنی‌دار نبودند ($P = 0/202$). میانگین درصد پاسخ‌های صحیح در تست استروپ II در تمام گروه‌ها برابر ۱۰۰ بود و تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود نداشت ($P = 0/00$). هم‌چنین میانگین درصد پاسخ‌های صحیح در تست استروپ III در گروه سالم (100) و در گروه LT (97 ± 5) و گروه دیگر داروها (99 ± 1) بود که معنی‌دار نبودند ($P = 0/220$). میانگین زمان تداخل در گروه سالم (85 ± 25) و در گروه LT (116 ± 38) و گروه دیگر داروها (92 ± 26) بود که معنی‌دار نبودند ($P = 0/142$). در تست ارقام رو به جلو،

میانگین پاسخ افراد گروه سالم (10 ± 2) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (9 ± 2) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (8 ± 2) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/002$). درست سیالی کلام-فونیتیک، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (49 ± 11) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (39 ± 17) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (32 ± 12) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/003$). در تست سیالی کلام-معنایی، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (67 ± 10) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (56 ± 10) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (46 ± 14) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/025$) و گروه افراد سالم با گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با ($P = 0/001$) نشان دادند.

میانگین درصد پاسخ‌های صحیح در تست استروپ I در گروه سالم (100) و در گروه LT (99 ± 1) و در گروه دیگر داروها (99 ± 1) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/010$). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ I در گروه سالم (104 ± 8) و در گروه LT (122 ± 24) و در گروه دیگر داروها (129 ± 37) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/030$). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ II در گروه سالم (84 ± 8) و در گروه LT (100 ± 25) و در گروه دیگر داروها (108 ± 37) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند ($P = 0/033$). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ III در گروه سالم (169 ± 26) و در گروه LT (217 ± 51) و در گروه دیگر داروها (201 ± 55) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با ($P = 0/049$) و گروه کنترل با گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری ($P = 0/046$) با هم نشان دادند (جدول شماره ۱ و ۲).

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار هر تست در هر گروه و

سطح معنی داری آن ها

میانگین گروه ۱ (سال)	میانگین گروه ۲ (LT)	میانگین گروه ۳ (دیگر داروها)	سطح معنی داری
۱۰±۲	۹±۲	۸±۲	۰/۰۰۸
۷±۳	۷±۲	۵±۲	۰/۰۰۲
۴۹±۱۱	۳۹±۱۷	۳۲±۱۲	۰/۰۱۳
۶۷±۱۰	۵۶±۱۰	۴۶±۱۴	۰/۰۰۲
۱۰۰	۹۹±۱	۹۹±۱	۰/۰۴۰
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱/۰۰
۱۰۰	۹۷±۵	۹۹±۱	۰/۲۲۰
۱۰۴±۸	۱۲۲±۲۴	۱۲۹±۲۷	۰/۰۵۲
۸۴±۸	۱۰۰±۲۵	۱۰۸±۳۷	۰/۰۸۳
۱۶۹±۲۶	۲۱۷±۵۱	۲۰۱±۵۵	۰/۰۵۷
۸۵±۲۵	۱۱۶±۳۸	۹۲±۲۶	۰/۱۴۲

جدول شماره ۲: سطح معنی داری هر تست بین گروه ها

سطح معنی داری گروه ۲ و ۳	سطح معنی داری گروه ۱ و ۳	سطح معنی داری گروه ۱ و ۲
۰/۱۹۵	۰/۰۰۲	۰/۱۳۵
۰/۵۳۲	۰/۱۰۳	۰/۲۱۲
۰/۱۷۷	۰/۰۰۳	۰/۲۶۲
۰/۰۲۵	۰/۰۰۱	۰/۰۸۱
۰/۰۱۰	۰/۲۴۸	۰/۱۸۸
۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰
۰/۱۱۴	۰/۲۷۵	۰/۳۳۷
۰/۰۵۸	۰/۰۳۰	۰/۷۶۸
۰/۱۳۲	۰/۰۳۳	۰/۷۶۸
۰/۰۴۹	۰/۰۴۶	۰/۴۸۷
۰/۰۵۴	۰/۵۸۳	۰/۱۵۳

بحث

نتایج ما نشان دادند که گروه دیگر داروها عملکرد ضعیف تری در تست های ارقام رو به جلو، ارقام رو به عقب، تست سیالی کلام-فونتیک، تست سیالی کلام-معنایی، مدت زمان پاسخ دهی تست استروپ I و II در مقایسه با گروه LT داشتند ولی این تفاوت معنی دار نبود. هم چنین گروه دیگر داروها در مقایسه با گروه کنترل به طور مشخصی عملکرد ضعیف تری در تست ارقام رو به جلو، تست سیالی کلام-فونتیک/معنایی و مدت زمان پاسخ دهی در تست استروپ I و II و III داشتند و تفاوت معنی داری را نشان دادند. از آن جایی که این تست ها به ترتیب مربوط به حافظه کوتاه مدت، عملکرد اجرایی و پاسخ مهاری و توجه می باشند در نتیجه گروه دیگر داروها در مقایسه با گروه کنترل، احتمالاً دارای عملکرد ضعیف تری در این فرایندهای شناختی هستند. گروه LT در تست سیالی کلام-معنایی

و در مدت زمان پاسخ دهی در تست استروپ III و در درصد پاسخ های صحیح در تست استروپ I عملکرد ضعیف تری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند که دارای تفاوت معنی دار بوده است و از آن جایی که این تست ها به ترتیب مربوط به عملکردهای اجرایی و توجه و پاسخ مهاری می باشند، احتمالاً گروه LT دارای عملکرد ضعیف تری در مقایسه با گروه کنترل در آن عملکردهای شناختی می باشد. مکانیسم و عملکرد داروی LT مهار نورون های تحریکی نظیر مسیرهای آزادسازی گلوتامات و آسپاراتات از طریق بلاک کردن کانال های سدیمی و کلسیمی وابسته به ولتاژ می باشد (۱۳).

داروهای ضد صرع دیگر به نام PHT (phenytoin)، CBZ (carbamazepine) و VPA (valproate) عملکرد مشابهی داشته و آن ها نیز کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ را بلاک می کنند (۱۴، ۱۵). VPA غلظت آمینو اسید تحریکی آسپاراتات را در انتهای اعصاب کاهش می دهد (۱۶) اما برخی دیگر از داروها نظیر VPA و PB (phenobarbital) موجب تحریک سیستم گابا آرژیک می شوند (۱۷، ۱۸). فعال شدن رسپتور گابا A یا ترشح گابا آمینو بوتیریک اسید A ($GABA_A$) در مغز موجب تولید پتانسیل پس سیناپسی مهاری سریع و مهار تشنج می شود (۱۸). LEV (levetiracetam) به نظر می رسد که آزاد سازی نوروترانسمیتر را از انتهای نورون مهار می کند (۱۹). جریان سدیم روی تکامل ساختاری مغز اثر می گذارد (۲۰) و موجب تغییرات عملکردی اینترنورون مهاری گابا شده و می تواند تشکیلات شبکه عصبی را تغییر دهد (۲۱). در یک مطالعه نشان داده شد که تغییرات ریز ساختاری احتمالاً در نتیجه تغییرات شبکه عصبی است که موجب بیماری صرع و مشکلات شناختی فرد می شود (۲۲) بنابراین داروهای ضد صرع با تاثیر روی کانال های سدیمی و ممانعت از آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی و یا تغییر میزان ترشحات آن ها، می توانند دلیل بر تغییرات ساختاری مغز بیماران و به دنبال آن تغییرات شناختی شان باشند و از آن جایی که

داروی LT علاوه بر کانال‌های سدیمی روی کانال‌های کلسیمی نیز اثر می‌گذارد، می‌تواند دلیل بر تفاوت‌های عملکردهای شناختی در این گروه در مقایسه با دیگر داروها (علاوه بر کانال‌های سدیمی روی سیستم گاباژیک اثر می‌گذارند) باشد. در مطالعه‌ای مقایسه بین دو داروی ضدصرع جدید نظیر CBZ و LT روی شناخت و کیفیت زندگی بیماران دارای صرع موضعی صورت گرفت. آن‌ها شرح دادند بیمارانی که داروی LT دریافت می‌کنند، عملکرد بهتری روی سیالی کلام-فونتیک در مقایسه با بیمارانی که CBZ دریافت می‌کنند، دارا می‌باشند (۲۳).

مطالعه دیگری نشان داد که عملکردها و رفتارهای شناختی در کودکان مصروعی که CBZ می‌گیرند، بهتر از کودکان مصروعی است که LT می‌گیرند (۲۴). در مطالعه دیگری شرح داده شد که LT و CBZ اثری روی عملکردهای شناختی و کیفیت زندگی بیماران صرع موضعی ندارند (۲۵، ۲۶). مطالعه دیگری روی بیماران مصروعی که LT و OXC (Ox carbamazepine) به صورت تک دارویی مصرف می‌کردند، صورت پذیرفت. آن‌ها یافتند که هیچ کدام از LT و OXC اثرات نامطلوبی ندارند (۲۷). برخی مطالعات آشکار کردند که LT موجب بهبودی شناخت و کیفیت زندگی در بیماران با صرع موضعی می‌شود (۲۸). مطالعه اثر طولانی مدت داروهای ضد صرع به صورت تک دارویی در بیماران با صرع موضعی در کشور چین نشان داد که CBZ به طور مشخصی بهتر از LT، VPA و TPM (topiramate) است و موجب کاهش فرکانس تشنج می‌شود (۲۹) و شواهدشان مشابه مطالعات گذشته بود (۳۰). تاکنون اثر تک دارویی LT بر روی عملکردهای شناختی در مقایسه با دیگر داروهای ضد صرع در بیماران دارای صرع جنرالایز تونیک-کلونیک ارزیابی نشده بود. در مطالعه حاضر نشان دادیم که LT موجب

اثرات نامطلوب شناختی می‌شود اما در مقایسه با دیگر داروهای ضد صرع اثرات نامطلوب کم‌تری روی عملکردهای شناختی دارد. از آن جایی که هیچ یک از بیماران دارای فرکانس تشنجی، status epilepticus و cluster نبوده‌اند، در نتیجه می‌توان به این نتیجه‌گیری نایل شد که ضعف در عملکردهای شناختی بیماران بیش‌تر به دلیل اثرات داروها می‌باشد. در این مطالعه ما دارای برخی محدودیت‌هایی نظیر تعداد اندک بیماران بودیم زیرا تعداد کمی از بیماران وجود داشتند که با معیارهای ورودی به مطالعه مان همسو بودند. به دلیل محدودیت مطالعه، قادر به انجام تمام تست‌های مربوط به عملکردهای اجرایی نبوده ایم. ما از میان ۴۰۰ پرونده بیماران دارای IGE-TCS، تنها ۸ بیمار یافتیم که داروی LT به صورت تک دارویی دریافت می‌کردند بنابراین در نتیجه این مطالعه پیشنهاد می‌شود که داروی LT به صورت تک دارویی بیش از دیگر داروها تجویز شود. در آینده می‌توان این مطالعه را با ابزار Functional MRI (fMRI) انجام داد و با طراحی تسک، عملکرد مغزی را در حین انجام فعالیت ارزیابی کرد. مشابه این مطالعه را می‌توان روی کودکان انجام داد و نتایج به دست آمده را با بیماران بالغ مورد مقایسه قرار داد.

سپاسگزاری

از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند و از ستاد توسعه علوم و فناوری های شناختی به دلیل حمایت مالی شان در پیشبرد اهداف این پروژه تشکر و قدردانی می‌شود. "این مطالعه با حمایت ستاد راهبری توسعه علوم و فناوری های شناختی انجام گرفته است". این مقاله قسمتی از نتایج حاصل از رساله دکترا در رشته علوم اعصاب شناختی گرایش مغز و شناخت می‌باشد.

References

- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62(8): 1252-1260.
- Wiener C, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine, self-assessment and board review*. 18th. New York: McGraw Hill Professional; 2008.
- Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B, et al. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia* 1987; 28: S50-S58.
- Lee H-W, Jung D-K, Suh C-K, Kwon S-H, Park S-P. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006; 8(4): 736-741.
- Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(4): 413-425.
- Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58(8 suppl 5): S21-S26.
- Akhlaghi Z, Sayyah M, Mokhtari M, Ahmadi A. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats. *Arch Iran Med* 2012; 15(9): 557-559.
- Roebling R, Scheerer N, Uttner I, Gruber O, Kraft E, Lerche H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2456-2465.
- Pardoe HR, Berg AT, Jackson GD. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology* 2013; 80(20): 1895-1900.
- French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2(4): 141-158.
- Meyer FP, Banditt P, Schubert A, Schöche J. Lamotrigine concentrations in human serum, brain tissue, and tumor tissue. *Epilepsia* 1999; 40(1): 68-73.
- Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334(24): 1583-1590.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(6): 607-614.
- Cosford ND, Meinke PT, Stauderman KA, Hess SD. Recent advances in the modulation of voltage-gated ion channels for the treatment of epilepsy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002; 1(1): 81-104.
- Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007; 4(1): 18-61.
- Morland C, Nordengen K, Gundersen V. Valproate causes reduction of the excitatory amino acid aspartate in nerve terminals. *Neurosci Lett* 2012; 527(2): 100-104.
- Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2(2): 112-121.
- Armijo J, Valdizan E, De ILC, Cuadrado A. Advances in the physiopathology of

- epileptogenesis: molecular aspects. *Rev Neurol* 2002; 34(5): 409-429.
19. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(26): 9861-9866.
 20. Hull JM, Isom LL. Voltage-gated sodium channel β subunits: the power outside the pore in brain development and disease. *Neuropharmacology* 2018; 132: 43-57.
 21. Flores CE, Méndez P. Shaping inhibition: activity dependent structural plasticity of GABAergic synapses. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 327.
 22. Tsai M-S, Lee M-L, Chang C-Y, Fan H-H, Yu I-S, Chen Y-T, et al. Functional and structural deficits of the dentate gyrus network coincide with emerging spontaneous seizures in an Scn1a mutant Dravet Syndrome model during development. *Neurobiol Dis* 2015; 77: 35-48.
 23. Lee S-A, Lee H-W, Heo K, Shin D-J, Song H-K, Kim O-J, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure* 2011; 20(1): 49-54.
 24. Eun SH, Eun BL, Lee JS, Hwang YS, Kim KJ, Lee YM, et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev* 2012; 34(10): 818-823.
 25. Lee SA, Kim MJ, Lee HW, Heo K, Shin DJ, Song HK, et al. The effect of recurrent seizures on cognitive, behavioral, and quality-of-life outcomes after 12 months of monotherapy in adults with newly diagnosed or previously untreated partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 202-208.
 26. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E, Taubøll E, Isojärvi J, Gjerstad L. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav* 2010; 17(3): 395-401.
 27. Seo JG, Lee DI, Hwang YH, Lee HW, Jung DK, Suh C-K, et al. Comparison of cognitive effects of lamotrigine and oxcarbazepine in epilepsy patients. *J Clin Neurol* 2007; 3(1): 31-37.
 28. Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Quality of life improvement with conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(2): 224-230.
 29. Zhu F, Lang SY, Wang XQ, Shi XB, Ma YF, Zhang X, et al. Long-term effectiveness of antiepileptic drug monotherapy in partial epileptic patients: A 7-year study in an epilepsy center in China. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(22): 3015-3022.
 30. Heller A, Chesterman P, Elwes R, Crawford P, Chadwick D, Johnson A, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(1): 44-50.