ORIGINAL ARTICLE

Cognitive Functions in Epileptic Patients on Lamotrigine and Other Antiepileptic Drugs

Zhamak Akhlaghi[1],
Hamed Cheraghmakani[2],
Seyed Amir Hossein Batouli[3],
Solmaz Khalifeh[4]
Roohollah Abdi[5],
Hassan Ashayeri[6]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۲ اردیبهشت سال ۱۳۹۸ (۴۲-۳۴)

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

ژامک اخلاقی[۱]
حامد چراغمکانی[۲]
سید امیرحسین بتولی[۳]
سولماز خلیفه[۴]
روح الله عبدی[۵]
حسن عشایری[۶]

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضد صرع روی عملکردهای شناختی می‌توانند اثر بگذارند. در این مطالعه اثر داروی لاموتریژین 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 داده ها از طریق تست آنوای یک راهه و تست تعقیبی توکی از طریق نرم‌افزار spss صورت گرفته است.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که که گروه LT (Lamotrigine) عملکرد ضعیفی در تست استروپ و تست سیالی کلام- معنایی در مقایسه با گروه کنترل دارد($P < ۰/۰۵$) 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 می باشد ($P < ۰/۰۵$).

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.

واژه های کلیدی: داروهای ضد صرع، عملکردهای شناختی، لاموتریژین، تست استاندارد نوروسایکولوژی

مقدمه

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 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

مولف مسئول: حسن عشایری- تهران: دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی E-mail: Ashayerih.neuroscientist@yahoo.com
۱. دانشجوی دکترای 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 آوری های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

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 می توانند 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(۵،۴). اثر داروهای ضد صرع روی رفتار و عملکردهای شناختی از طریق تغییر میزان آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی و مهاری است(۶). به نظر می‌رسد که نوع سیستم نورونی درگیر تحت تاثیر عوامل خارجی و هم‌چنین مشخصات الکتروفیزیولوژیکی، تعیین‌کننده نتایج تحریکی و مهاری می‌باشند(۷). داروهای ضد صرع روی توجه (attention)، گوش بزنگی (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 تک دارویی و پلی‌تراپی مصرف می کردند، ارزیابی شد(۹). LT (Lamotrigine) در برخی موارد به عنوان تک دارویی 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 می تواند 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 (IGE-TCS) که داروی LT مصرف می کنند در مقایسه با بیماران IGE-TCS که داروهای ضد صرع به غیر از LT (other drugs) مصرف می کنند و گروه کنترل با استفاده از تست‌های استاندارد نوروسایکولوژیکی بود.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کوهورت گذشته نگر 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 نمونه گیری 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 میلی گرم/ روز) از شرکت باختر شیمی دریافت می کردند و گروه (LT) نام‌گذاری شدند. (۳خانم، میانگین سنی: ۱۱±۳۶، 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 (۳۰۰۰-۱۵۰ میلی گرم/ روز) دریافت می کردند که به نام گروه دیگر داروها نام گذاری شدند. (۵ خانم، میانگین سنی: ۸±۳۵، با محدوده سنی : ۴۴-۲۳سال) و ۱۲ فرد سالم (۵ خانم، میانگین سنی: ۸ ±۳۹، با محدوده سنی: ۵۲-۲۶سال) 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 می کردند (تصویر شماره ۱). تمام بیماران فاقد تکرر تشنج (seizure frequency)، (statues epilepticus) و (cluster) بودند. بیمارانی که دارای افسردگی بودند، از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

طریق تست بک(beck test) شناسایی و از مطالعه حذف شدند. گروه کنترل هیچ گونه دارویی دریافت نمی‌کردند و هیچ کدام ازآنها تاریخچه بیماری صرع نداشتند. بیماران IGE-TCS بر اساس تاریخچه بیماری و یافته‌های الکتروانسفالوگرام که به وسیله یک نورولوژیست با تجربه تایید شده بودند، شناسایی شدند. ما تمام پرونده‌های بیماران را ارزیابی کردیم و تنها ۸ بیمار از مجموع ۴۰۰ پرونده بیماران IGE-TCS یافتیم که فقط LT برای درمان شان به‌صورت تک دارویی (monotherapy) دریافت می‌کردند 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، تست‌های نوروسایکولوژیکی استاندارد روی بیماران مصروع در یک اتاق ثابت در کلینیک صرع بیمارستان بوعلی ساری توسط یک نوروساینتیست انجام شد. تست‌های استاندارد نوروسایکولوژی برای ارزیابی حافظه کوتاه مدت (short term memory) و حافظه کاری (working memory) ازطریق 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 مهاری (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 می‌شد و بیمار باید آن‌ها را در ذهن نگه می‌داشت و برعکس می‌خواند. ارقام ۲-۹تایی بودند. بیمار به ازای پاسخ صحیح نمره ۱ دریافت می‌کرد و در غیر این صورت صفر و در پایان نمره‌ها جمع می‌شدند.

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 می‌شد، نام می برد و این تست در مجموع برای سه حرف مختلف صورت پذیرفت.

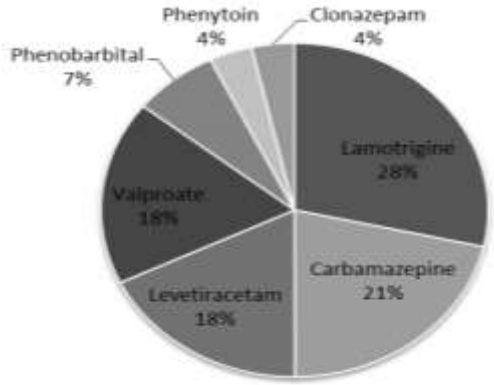
۳- ارزیابی عملکرد اجرایی با تست سیالی کلام- سمنتیک: نام بردن ۳۰ حیوان، ۳۰ میوه و ۳۰ کالای سوپر مارکت که هر کدام در مدت زمان ۱ دقیقه باید انجام می‌شد.

۴- ارزیابی پاسخ مهاری با تست استروپ: تست استروپ به سه بخش تقسیم می‌شود. تست استروپ I؛ فرد باید مربع‌های رنگی را با حداکثر سرعت و حداقل اشتباه نام ببرد. تست استروپ II؛ فرد فقط نام کلمات را بدون توجه به رنگشان در کم‌ترین زمان ممکن می‌خواند و در تست استروپ III؛ فرد بدون در نظر گرفتن شکل کلمات، رنگ کلمات را در کم‌ترین زمان باید می خواند و مدت زمان و پاسخ‌های صحیح در هر سه بخش و یادداشت می‌شد.

۵- ارزیابی حافظه کوتاه مدت با تست ارقام رو به جلو: اعداد به فرد گفته می‌شدند و بیمار باید آن‌ها را در ذهن نگه می‌داشت و به همان ترتیب می‌خواند. ارقام از ۲ - ۹ تایی بودند و فرد به ازای هر پاسخ صحیح نمره ۱ و در غیر این صورت نمره صفررا دریافت می کرد و در پایان نمره‌ها جمع می‌شدند. نتایج به دست آمده از تست‌های شناختی از طریق تست آنوای یک طرفه و تست تعقیب توکی در سه سطح گروه LT، گروه دیگر داروها و گروه کنترل با نرم‌افزار spss آنالیز و میانگین و انحراف معیار و سطح معنی‌داری به‌دست آمده، مقایسه و ارزیابی شدند که سطح معنی‌داری در این مطالعه $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. این مطالعه دارای تاییدیه کمیته اخلاق است و کد آن IR.IUMS.REC.1397.037 می‌باشد. بر اساس این تاییدیه حضور بیماران در این مطالعه کاملا اختیاری بوده و هر زمان که تمایل داشتند، می‌توانستند از ادامه همکاری صرفنظر نموده و امتناع شان از ادامه همکاری هیچ گونه تاثیری در روند درمانشان نداشته

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

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

یافته ها

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) درتست 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 (۳±۷) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (۲± ۷) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (۲±۵) بود که معنی‌دار نبودند (P =۰/۲۰۲). میانگین درصد پاسخ‌های صحیح در تست استروپ II در تمام گروه‌ها برابر ۱۰۰ بود و تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت(P =۰/۰۰). هم‌چنین میانگین درصد پاسخ‌های صحیح در تست استروپ III در گروه سالم (۱۰۰) و در گروه LT (۵±۹۷) و گروه دیگر داروها (۱±۹۹) بود که معنی‌دار نبودند (P =۰/۲۲۰). میانگین زمان تداخل در گروه سالم (۲۵±۸۵) و در گروه LT (۳۸±۱۱۶) و گروه دیگر داروها (۲۶±۹۲) بود که معنی‌دار نبودند (P =۰/۱۴۲). در تست ارقام رو به جلو، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (۲±۱۰) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (۲±۹) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (۲±۸) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (P =۰/۰۰۲). درتست سیالی کلام- فونتیک، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (۱۱±۴۹) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (۱۷±۳۹) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (۱۲±۳۲) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (P =۰/۰۰۳). در تست سیالی کلام- معنایی، میانگین پاسخ افراد گروه سالم (۱۰±۶۷) و میانگین پاسخ افراد گروه LT (۱۰± ۵۶) و میانگین پاسخ افراد گروه دیگر داروها (۱۴±۴۶) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با (P =۰/۰۲۵) و گروه افراد سالم با گروه دیگر داروها تفاوت معنی داری با (P =۰/۰۰۱) نشان دادند.

میانگین درصد پاسخ های صحیح در تست استروپ I در گروه سالم (۱۰۰) و در گروه LT (۱±۹۹) و در گروه دیگر داروها (۱±۹۹) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (P =۰/۰۱۰). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ I در گروه سالم (۸±۱۰۴) و در گروه LT (۲۴±۱۲۲) و در گروه دیگر داروها (۳۷±۱۲۹) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (P =۰/۰۳۰). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ II در گروه سالم (۸±۸۴) و در گروه LT (۲۵±۱۰۰) و در گروه دیگر داروها (۳۷±۱۰۸) بود که گروه افراد سالم و گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری با هم نشان دادند (P =۰/۰۳۳). میانگین زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ III در گروه سالم (۲۶±۱۶۹) و در گروه LT (۵۱±۲۱۷) و در گروه دیگر داروها (۵۵±۲۰۱) بود که گروه افراد سالم و گروه LT تفاوت معنی‌داری با (P =۰/۰۴۹) و گروه کنترل با گروه دیگر داروها تفاوت معنی‌داری (P =۰/۰۴۶) با هم نشان دادند (جداول شماره ۱ و ۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار هر تست در هر گروه و سطح معنی داری آن ها

	میانگین گروه ۱ (سالم)	میانگین گروه ۲ (LT)	میانگین گروه ۳ (دیگر داروها)	سطح معنی داری
تست ارقام رو به جلو	۱۰±۲	۹±۲	۸±۲	۰/۰۰۸
تست ارقام رو به عقب	۷±۳	۷±۲	۵±۲	۰/۲۰۲
تست سیالی کلام-فونتیک	۴۹±۱۱	۳۹±۱۷	۳۲±۱۲	۰/۰۱۳
تست سیالی کلام-معنایی	۶۷±۱۰	۵۶±۱۰	۴۶±۱۴	۰/۰۰۲
تست استروپ I-درصد پاسخ های صحیح	۱۰۰	۹۹±۱	۹۹±۱	۰/۰۴۰
تست استروپ II-درصد پاسخ های صحیح	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱/۰۰
تست استروپ III-درصد پاسخ های صحیح	۱۰۰	۹۷±۵	۹۹±۱	۰/۲۲۰
تست استروپ I-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۱۰۴±۸	۱۲۲±۲۴	۱۲۹±۳۷	۰/۰۵۲
تست استروپ II-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۸۴±۸	۱۰۰±۲۵	۱۰۸±۳۷	۰/۰۸۳
تست استروپ III-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۱۶۹±۲۶	۲۱۷±۵۱	۲۰۱±۵۵	۰/۰۵۷
استروپ تست-زمان تداخل (ثانیه)	۸۵±۲۵	۱۱۶±۳۸	۹۲±۲۶	۰/۱۴۲

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

	سطح معنی داری گروه ۱و۲	سطح معنی داری گروه ۱و۳	سطح معنی داری گروه ۲و۳
تست ارقام رو به جلو	۰/۱۹۵	۰/۰۰۲	۰/۱۳۵
تست ارقام رو به عقب	۰/۵۳۲	۰/۱۰۳	۰/۲۱۲
تست سیالی کلام-فونتیک	۰/۱۷۷	۰/۰۰۳	۰/۲۶۲
تست سیالی کلام-معنایی	۰/۰۲۵	۰/۰۰۱	۰/۰۸۱
تست استروپ I-درصد پاسخ های صحیح	۰/۰۱۰	۰/۲۴۸	۰/۱۸۸
تست استروپ II-درصد پاسخ های صحیح	۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰
تست استروپ III-درصد پاسخ های صحیح	۰/۱۱۴	۰/۲۷۵	۰/۳۲۷
تست استروپ I-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۰/۰۵۸	۰/۰۳۰	۰/۷۲۸
تست استروپ II-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۰/۱۳۲	۰/۰۳۳	۰/۷۲۸
تست استروپ III-مدت زمان پاسخ دهی (ثانیه)	۰/۰۴۹	۰/۰۴۶	۰/۴۸۷
استروپ تست-زمان تداخل (ثانیه)	۰/۰۵۴	۰/۵۸۳	۰/۱۵۳

بحث

نتایج ما نشان دادند که گروه دیگر داروها عملکرد ضعیف‌تری در تست‌های ارقام رو به جلو، ارقام رو به عقب، تست سیالی کلام- فونتیک، تست سیالی کلام- معنایی، مدت زمان پاسخ‌دهی 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 ضعیف‌تری در تست ارقام رو به جلو، تست سیالی کلام- فونتیک/ معنایی و مدت زمان پاسخ‌دهی در تست استروپ I و II و III داشتند و تفاوت معنی‌داری 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، احتمالا دارای عملکرد ضعیف‌تری 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 ضعیف‌تری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند که دارای تفاوت معنی‌دار بوده است و از آن‌جایی‌که این تست‌ها به ترتیب مربوط به عملکردهای اجرایی و توجه و پاسخ مهاری می‌باشند، احتمالا گروه LT دارای عملکرد ضعیف‌تری در مقایسه با گروه کنترل در آن عملکردهای شناختی می‌باشد. مکانیسم و عملکرد داروی LT مهار نورون‌های تحریکی نظیر مسیرهای آزادسازی گلوتامات و آسپارتات از طریق بلاک کردن کانال‌های سدیمی و کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌باشد(۱۳).

داروهای ضد صرع دیگر به نام PHT(phenytoin)، CBZ (carbamazepine) و VPA (valproate) عملکرد مشابهی داشته و آن‌ها نیز کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را بلاک می کنند(۱۵،۱۴). VPA غلظت آمینو اسید تحریکی آسپارتات را در انتهای اعصاب کاهش می‌دهد(۱۶) اما برخی دیگر از داروها نظیر VPA و PB (phenobarbital) موجب تحریک سیستم گاباارژیک می‌شوند(۱۸،۱۷). فعال شدن رسپتور گابا A یا ترشح گاما آمینو بوتیریک اسید A ($GABA_A$) در مغز موجب تولید پتانسیل پس سیناپسی مهاری سریع و مهار تشنج می‌شود(۱۸). LEV (levetiracetam) به نظر می‌رسد 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 می‌تواند تشکیلات شبکه عصبی را تغییر دهد(۲۱). در یک مطالعه نشان داده شد که تغییرات ریز ساختاری احتمالا در نتیجه تغییرات شبکه عصبی است که موجب بیماری صرع و مشکلات شناختی فرد می‌شود(۲۲) بنابراین داروهای ضد صرع با تاثیر روی کانال‌های سدیمی و ممانعت از آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی و یا تغییر میزان ترشحات آن‌ها، می‌توانند دلیل بر تغییرات ساختاری مغز بیماران و به دنبال آن تغییرات شناختی‌شان باشند و از آن‌جایی‌که

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

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 گاباارژیک 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 می باشند(۲۳).

مطالعه دیگری نشان داد که عملکردها و رفتارهای شناختی درکودکان 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(۲۶،۲۵). مطالعه دیگری روی بیماران مصروعی که LT و OXC (Ox carbamazepine) به صورت تک دارویی مصرف می‌کردند، صورت پذیرفت. آن‌ها یافتند که هیچ‌کدام 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. درمطالعه 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 فعالیتی 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 فناوری‌های شناختی انجام گرفته است". این مقاله قسمتی ازنتایج حاصل از رساله دکترا در رشته علوم اعصاب شناختی گرایش مغز و شناخت می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. Neuropsychol Rev 2007; 17(4): 413-425.
6. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. Neurology 2002; 58(8 suppl 5): S21-S26.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Meyer FP, Banditt P, Schubert A, Schöche J. Lamotrigine concentrations in human serum, brain tissue, and tumor tissue. Epilepsia 1999; 40(1): 68-73.
12. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996; 334(24): 1583-1590.
13. 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.
14. 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.
15. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007; 4(1): 18-61.
16. 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.
17. Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. J Health Serv Res Policy 1997; 2(2): 112-121.
18. Armijo J, Valdizan E, De ILC, Cuadrado A. Advances in the physiopathology of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]