

بررسی مقایسه ای آسیب های روان شناختی و رفتاری داروهای ضد صرع در بیماران مصروع

دکتر مهرداد مزده*، حلیمه زارعی**، دکتر کریم عسگری مبارکه***

دریافت: ۹۲/۱۱/۱، پذیرش: ۹۳/۲/۳۰

چکیده:

مقدمه و هدف: بیماران مبتلا به صرع طیف وسیعی از اختلالات نوروسیکولوژیکی را تجربه می کنند. از جمله این اختلالات می توان به نقص در حافظه، توجه و پردازش اطلاعات اشاره کرد. بهمین منظور این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه عملکردهای روان شناختی و رفتاری بیماران مبتلا به صرع، با توجه به رژیم دارویی آنان انجام شد.

روش کار: جامعه آماری این مطالعه علی-مقایسه ای پس رویدادی شامل کلیه بیماران صرعی مبتلا به نوع گراندمال ایدیوپاتیک مراجعه کننده به درمانگاه های نورولوژی شهرستان همدان در سال ۱۳۹۱ بود. ۹۰ بیمار مبتلا در ۳ گروه دارویی ۳۰ نفری مصرف کننده والپروات سدیم، کاربامازپین و ترکیب لاموتریزین (با مصرف کاربامازپین یا والپروات سدیم) قرار گرفتند و ۳۰ نفر از افراد بهنجار با دامنه سنی ۱۵ تا ۵۵ سال نیز به عنوان گروه شاهد (بهنجار) تعیین شدند. هر ۴ گروه آزمودنی توسط آزمون های عملکرد پیوسته و جمع زدن اعداد متوالی به صورت شنیداری مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره و آزمون های تعقیبی شفه و تم هین و با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: یافته ها نشان داد که میانگین نمرات جمع اعداد متوالی به صورت شنیداری در ۲ ثانیه و ۳ ثانیه، در گروه بهنجار به طور معنی داری بالاتر از گروه های مصروع بود ($P=0.01$) اما بین گروه های مصرف کننده والپروات، کاربامازپین و گروه ترکیبی لاموتریزین (کاربامازپین یا والپروات) تفاوت معنی داری از این نظر وجود نداشت. در آزمون عملکرد پیوسته در مقیاس های خطای پاسخ، نتیجه معکوس و در پاسخ صحیح نتایج به دست آمده قبلی تایید شد. در مقیاس پاسخ حذف، در دروی های ترکیبی لاموتریزین و گروه بهنجار نتایج مشابهی به دست آمد که از گروه دارویی کاربامازپین و والپروات جدا شدند. در مقیاس مدت زمان واکنش، نمرات بیماران مصرف کننده کاربامازپین به طور معنی داری از گروه بهنجار بالاتر بود ($P=0.01$) لیکن بین دیگر گروه ها تفاوت معنی داری از نظر مدت زمان واکنش مشاهده نگردید.

نتیجه نهایی: داروهای ضد تشنج کاربامازپین، والپروات، و ترکیب لاموتریزین توام با والپروات یا کاربامازپین بر روی عملکردهای شناختی و رفتاری بیماران مبتلا به صرع تاثیر می گذارد.

کلید واژه ها: اختلالات رفتاری / اختلالات شناخت / صرع / ضد تشنج ها

مقدمه:

می شود و علت شایع کاهش دوره ای هوشیاری است. در کشورهای توسعه یافته دامنه شیوع بیماری از ۷۰-۴۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و در کشورهای در حال توسعه این میزان بین ۱۹۰-۱۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر است. مطالعات نشان داده که ۱/۵ تا ۵ درصد جمعیت هر جامعه ممکن است دچار حملات صرعی شوند (۲).

تشنج از لغت لاتین Seize به معنی به دست آوردن تسلط گرفته شده است و یک پدیده حمله ای است که از دیس شارژهای غیرطبیعی، زیاد و همزمان از مجموعه ای از نورون های سیستم عصبی مرکزی ناشی می شود (۱). صرع گروهی از اختلالات است که از تشنجات مکرر ناشی

* دانشیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mehrdohtmazdeh@yahoo.com)

** کارشناس ارشد روانشناسی بالینی

*** استادیار گروه روانشناسی دانشکده علوم انسانی دانشگاه اصفهان

داروهای ضد صرع می توانند با مانع شدن از تحریک پذیری عصبی یا بالا بردن بازداری نقل و انتقالات نورونی اثرات مضرى بر روی عملکردهای شناختی بگذارند. مهمترین اثرات شناختی داروهای ضد صرع اختلال در توجه، گوش به زنگی (هشیاری) و سرعت روانی- حرکتی است اما اثرات ثانویه می توانند تأثیر بر دیگر عملکردهای شناختی را آشکار کنند. در کل داروهای ضد صرع قدیمی تر در مقایسه با پلاسبو و داروهای ضد صرع جدید اثرات وخیم تری بر روی شناخت دارند (۹).

در یک مطالعه عملکردهای شناختی (دوره توجه، پیوستگی حرکتی و زمان پاسخ به تکالیف خاص) در ۶۴ کودک که به تازگی تشخیص صرع گرفته بودند و از یکی از داروهای کاربامازپین، فنی توئین یا والپروات به مدت یکسال استفاده می کردند بررسی شد. داده ها نشان دادند که دوز متوسطی از کاربامازپین اثرات جانبی مضرى بر روی حافظه دارد ولی در داروی والپروات و فنی توئین این نتایج به دست نیامد (۱۰). در تحقیق دیگری که بر روی بزرگسالان بهنجار داوطلب و گروه کنترل انجام گرفت، اثرات جانبی داروی لاموتریژین بر روی عملکردهای شناختی بررسی شد. لاموتریژین در هیچ یک از نوجوانان اثرات مضر بر روی عملکردهای شناختی شان نداشت. در پژوهشی که به وسیله میدور و همکارانش انجام گرفت، در آزمایشی متقاطع، تصادفی و دوسویه درمان با داروی لاموتریژین و کاربامازپین مقایسه شد، این طرح نشان داد که لاموتریژین نمودار برتری نسبت به کاربامازپین دارد. پژوهش ها در مورد کودکان به اثرات مثبت لاموتریژین از قبیل بهبود رفتاری، افزایش هوشیاری و کاهش حمله های نوع آسانس اشاره می کند (۱۰).

تحقیقات حاکی از اثرات فنی توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم بر عملکردهای شناختی بیماران مصروع است (۱۱) همچنین مطالعه لیگ در تفاوت بین اثرات کاربامازپین با سایر داروهای ضد تشنج بر تفاوت معنی داری در عملکرد بیماران با صرع گراندمال و صرع پارشیل در عملکرد حافظه فعال تأکید نموده است که این تفاوت می تواند ناشی از این حقیقت باشد که نه تنها خصوصیات نوروپاتولوژیک انواع صرع بلکه ویژگی های فارماکولوژیک داروهای ضد تشنج نیز از عوامل مهم احتمالی در تفاوت های بدست آمده است (۱۲).

بخش مهمی از تحقیقات اخیر در جهان، معطوف به

مطالعات نوروپسیکولوژیکی به بررسی ساختاری و عملکردی مغز و ارتباط آن با فرایندهای روانی و رفتاری می پردازد و آن را به عنوان یک زمینه بالینی و تجربی از روانشناسی با هدف مطالعه و ارزیابی و درمان مستقیم رفتارهای مرتبط با عملکرد مغز می بیند (۳). افراد با حمله های صرعی اغلب مشکلات شناختی از قبیل مشکل در توجه، روند تفکر آرام، پیدا کردن لغات درست و مشکلات حافظه را گزارش می دهند. تغییر در خلق و رفتار شامل زودرنجی، نوسانات خلقی، رفتارهای تکانشی، اضطراب، نشانه های جسمانی از قبیل سردرد، درد معده و دردهای منتشر در آنان دیده می شود. همه داروهای ضد صرع پتانسیلی برای اثرات زیان بار دارند و مصرف هر داروی ضد صرعی می تواند به تغییراتی در شخصیت، رفتار، شناخت و توانایی یادگیری منجر شود (۴).

در یک تحقیق که در آن نوجوانان سالم به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، در معرض سه داروی توپیرامات، گاباپنتین و لاموتریژین در یک دوره ۲ تا ۴ هفته ای قرار گرفتند و از آنان آزمون های توجه، سرعت روانی- حرکتی، زبان، حافظه و خلق گرفته شد. در گروهی که از داروی توپیرامات استفاده کرده بودند شیب معنی داری در اندازه توجه و روایی لغات در دوز بالا وجود داشت لیکن دو گروه دارویی گاباپنتین و لاموتریژین تغییرات کارایی شناختی زیادی را نشان ندادند (۵).

درمان صرع می تواند پیامدهای آسیب رسان شناختی و رفتاری داشته باشد. افرادی که تحت تأثیر آن هستند، شیوع اختلال کارکردی نورپسیکولوژیک در آنان به نسبت جمعیت عادی بالاتر است زیرا از تعاملات پیچیده میان چندین حالت و تأثیرات چند عامل روی هم افتاده به وجود آمده است (۶).

حملات صرعی ممکن است باعث تولید آسیب نورونی هیپوکامپی شود، این آسیب اغلب اوقات به صورت پیش رونده خواهد بود و با اختلال حافظه همبستگی نشان می دهد (۷). در مطالعه ای که با هدف آشنایی با مکانیسم های آسیب شناختی داروهای ضد صرع و انحطاط نورونی در مغز انجام گرفت، داروهای همچون بنزودیازپین ها (دیزپام) لاموتریژین، تیاگابین، توپیرامات و ویگابترین آزمایش شدند. داده ها نشان داد که صرع ممکن است منجر به مرگ نورونی و آسیب مکانی در نواحی گوناگون مغز شود (۸).

کرده و تشنج آنان کنترل شده باشد. بیمارانی که در معاینه بالینی و MRI مغز نقص نورولوژیک داشتند از مطالعه حذف شدند. منطق استفاده از همراهان بیمار، کنترل عوامل وراثتی و محیطی بود که می‌تواند در بیماران و همراهان آنان تا حدودی مشترک باشد. گروه شاهد نیز از نظر سن و جنس و تحصیلات با گروه هدف یکسان سازی شدند.

در مرحله بعد با استفاده از دو آزمون جمع زدن اعداد متوالی به صورت شنیداری در ۲ ثانیه و ۳ ثانیه و آزمون عملکرد پیوسته، عملکردهای نوروپسیکولوژیک بیماران مورد بررسی قرار گرفت. آزمون جمع زدن اعداد متوالی به صورت شنیداری، ابزار ارزیابی عملکرد شناختی به ویژه در پردازش اطلاعات، انعطاف پذیری و توانایی جمع کردن است. این آزمون با نرم افزاری که قبلاً تهیه شده است اجرا می‌شود. در این نرم افزار ۶۰ عدد به صورت متوالی یک بار با فاصله زمانی ۳ ثانیه و یک بار با فاصله زمانی ۲ ثانیه خوانده می‌شود. آزمودنی می‌بایست هر عدد را با عددی که بلافاصله پیش از آن خوانده شده جمع کند و پاسخ را بگوید. هر فرد نخست آزمون را با سرعت سه ثانیه و سپس آزمون را با سرعت دو ثانیه انجام می‌دهد (۱۳).

آزمون عملکرد پیوسته ابتدا برای سنجش ضایعه مغزی به کار گرفته شد. هدف از این آزمون سنجش نگهداری توجه، مراقبت، گوش به زنگ بودن و توجه متمرکز است. در این آزمون، آزمودنی باید برای مدتی توجه خود را به یک مجموعه محرک نسبتاً ساده، دیداری یا شنیداری جلب کند و در هنگام ظهور محرک هدف، با فشار یک کلید پاسخ خود را ارائه دهد. در این آزمون جمعاً ۱۵۰ محرک ارائه می‌شود که ۲۰٪ آن محرک هدف (محرکی که آزمودنی باید به آن پاسخ دهد) است. مدت زمان ارائه هر محرک ۲۰۰ هزارم ثانیه و فاصله بین دو محرک ۱ ثانیه است (۱۴). در مطالعه حاضر، اطلاعات حاصل از سنجش عملکردهای نوروپسیکولوژیکی در چهار گروه افراد بهنجار و بیماران مبتلا به صرع مصرف کننده سه دارو جمع آوری، کدگذاری و توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و با استفاده از تحلیل واریانس چند متغیره و آزمون‌های تعقیبی شفه و تم هین (۱۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج:

از نتایج آزمون‌های چند متغیره روی نمرات آزمون‌های جمع اعداد متوالی به صورت شنیداری معلوم گردید که گروه‌های مورد بررسی حداقل در یکی از آزمون‌های جمع

بررسی ابعاد نوروپسیکولوژیک صرع است. بیماران صرعی علاوه بر حملات صرعی دچار اختلالات رفتاری و خلقی هم می‌شوند و نه تنها خود صرع بر عملکردهای بیماران تاثیر می‌گذارد بلکه داروهای ضد صرعی که بیماران مصرف می‌کنند نیز متقابلاً تأثیرات خاصی بر عملکرد افراد مصروع می‌گذارد.

با توجه به اینکه در سالهای اخیر مطالعه مقایسه‌ای همزمان برای سه داروی شایع (سدیم والپروات، کاربامازپین، لاموتریزین) که در درمان صرع مصرف می‌شوند بر روی اختلالات شناختی حاصله در ایران صورت نگرفته است، لذا مقرر گردید که مطالعه حاضر با هدف مقایسه عملکرد نوروپسیکولوژیک بیماران مبتلا به صرع براساس رژیم دارویی آنها، با مصرف داروی والپروات سدیم (VAL; valproate) کاربامازپین (CBZ; carbamazepin) ترکیب لاموتریزین (LTG; lamotrigine) (درمان توام لاموتریزین با VAL یا CBZ) و مقایسه آنان با گروه بهنجار صورت گیرد، تا موقع تصمیم‌گیری برای شروع داروها در فرد مصروع براساس بود و یا نبود اختلال‌های شناختی دقت بیشتری به عمل آید.

روش کار:

این مطالعه از نوع علی-مقایسه‌ای پس رویدادی (همگروهی گذشته نگر) میباشد که جامعه آماری آن شامل کلیه بیماران صرعی مبتلا به نوع گراندمال ایدیوپاتیک مراجعه کننده به درمانگاه‌های نورولوژی شهرستان همدان در سال ۱۳۹۱ بود. این بیماران به صورت گروه در دسترس از دو گروه بیماران مرد و زن و با توجه به مصرف سه گروه دارویی VAL، CBZ و LTG توام با (VAL یا CBZ) انتخاب شدند. حجم نمونه برای گروه بیمار شامل ۹۰ نفر بود که در سه گروه ۳۰ نفری براساس داروی مصرفی تقسیم شدند. یک گروه ۳۰ نفری نیز به عنوان گروه شاهد (بهنجار) در این مطالعه گنجانده شد که از بین همراهان بیمارانی که به مراکز نورولوژی شهرستان مراجعه کرده بودند به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. در کل حجم نمونه ۱۲۰ نفر تعیین شد. شرکت کنندگان در محدوده سنی ۱۵ تا ۵۵ سال قرار داشتند که تشخیص صرع گراندمال ایدیوپاتیک آنها توسط نورولوژیست تایید شده بود و یکی از سه دارو در رژیم دارویی آنها وجود داشت. از دیگر معیارهای ورود به مطالعه دارا بودن تحصیلات پنجم ابتدایی به بالا بود و بیماران مبتلا به صرع انتخاب شده حداقل باید داروها را به مدت ۶ ماه مصرف

در ادامه برای بررسی معنی داری تفاوت میانگین نمرات آزمون ترکیبی از چهار آزمون عملکرد پیوسته (خطای پاسخ، پاسخ حذف، پاسخ صحیح و مدت زمان واکنش) از اثر پیلایی در آزمون های چند متغیره استفاده شد و معلوم گردید که گروه های مورد بررسی حداقل در یکی از آزمون های عملکرد پیوسته با یکدیگر تفاوت معنی داری دارند ($P < 0.05$) سپس برای ارزیابی آن که در کدام یک از آزمون های عملکرد پیوسته بین گروه های مورد بررسی تفاوت معنی دار وجود دارد، چهار تحلیل واریانس تک متغیره در متن تحلیل واریانس چند متغیره انجام گرفت. نتایج تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت میانگین نمرات خطای پاسخ و مدت زمان واکنش بین گروه ها معنی دار است (جدول ۳).

جدول ۳: نتایج چهار تحلیل واریانس تک متغیره در متن تحلیل واریانس چند متغیره روی نمرات آزمون های عملکرد پیوسته بین چهار گروه مورد مطالعه

گروه ها	میانگین	معیار	مقدار F آزادی معنی داری	درجه سطح
خطای پاسخ				
بهنجار	۰/۴	۰/۶۳	۳/۱۱۶	۰/۰۰۱
والپروات	۲/۶	۲/۷۹		
کاربامازپین	۲/۳	۱/۹۹		
لاموتریزین	۲	۲		
پاسخ حذف				
بهنجار	۰/۵	۰/۸۲	۳/۱۱۶	۰/۰۱
والپروات	۳/۲	۳/۷۲		
کاربامازپین	۲/۱	۲/۰۹		
لاموتریزین	۰/۹	۰/۷۹		
پاسخ صحیح				
بهنجار	۱۴۹/۷	۱/۲۳	۳/۱۱۶	۰/۰۰۱
والپروات	۱۴۴	۶/۶۵		
کاربامازپین	۱۴۵/۲	۳/۷۹		
لاموتریزین	۱۴۷	۲/۸۸		
مدت زمان واکنش				
بهنجار	۴۷۳/۴	۲۸/۷۵	۳/۱۱۶	۰/۰۱
والپروات	۵۰۷/۶	۸۰/۶۷		
کاربامازپین	۵۳۰/۷	۸۹/۴۳		
لاموتریزین	۴۹۹/۲	۵۰/۶۶		

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی تم هین، معلوم گردید که میزان خطای پاسخ در گروه های دارای صرع مصرف کننده VAL، CBZ و LTG توام با (VAL یا CBZ) بطور

اعداد متوالی به صورت شنیداری (جمع اعداد در دو ثانیه یا سه ثانیه) با هم تفاوت معنی داری دارند، همچنین مقدار F بدست آمده برای تفاوت میانگین نمرات جمع اعداد متوالی در ۲ ثانیه و ۳ ثانیه بین گروه ها معنی دار است ($P < 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱: نتایج دو تحلیل واریانس تک متغیره در متن تحلیل واریانس چند متغیره روی نمرات آزمون های جمع اعداد متوالی بین چهار گروه مورد مطالعه

گروه ها	میانگین	معیار	مقدار F آزادی معنی داری	درجه سطح
جمع اعداد متوالی در ۲ ثانیه				
بهنجار	۳۷/۱	۶/۲	۴/۲۸	۰/۰۰۱
والپروات	۲۴/۷	۷/۶		
کاربامازپین	۲۰/۴	۴/۴		
لاموتریزین	۲۰/۸	۶/۶		
جمع اعداد متوالی در ۳ ثانیه				
بهنجار	۴۵/۲	۵/۹	۳/۳۱	۰/۰۰۱
والپروات	۲۹/۴	۹/۰		
کاربامازپین	۲۸/۸	۸/۶		
لاموتریزین	۲۷/۶	۷/۹		

مطابق با نتایج آزمون آماری مشاهده شد که میانگین نمرات جمع اعداد متوالی در ۲ و ۳ ثانیه در افراد بهنجار به طور معنی داری بالاتر از افراد دارای صرع مصرف کننده سه گروه دارویی است اما در مقابل بین گروه های مصروع مصرف کننده سه دارو تفاوت معنی داری از نظر میانگین نمرات جمع اعداد متوالی در ۲ و ۳ ثانیه وجود نداشت (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج آزمون تعقیبی شفه برای بررسی تفاوت میانگین نمرات آزمون های جمع اعداد متوالی بین هر جفت از گروه ها

گروه ها	تفاوت میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری
جمع اعداد متوالی در ۲ ثانیه			
والپروات	۱۲/۴*	۱/۸۰	۰/۰۱
بهنجار	۱۶/۳*	۱/۶۶	۰/۰۱
کاربامازپین	۱۶/۶*	۱/۴۰	۰/۰۱
والپروات	۳/۸	۱/۸۵	۰/۲۲
کاربامازپین	۴/۲	۱/۶۲	۰/۰۷
لاموتریزین	۰/۴	۱/۴۶	۰/۹۹
جمع اعداد متوالی در ۳ ثانیه			
والپروات	۱۵/۸*	۲/۰۷	۰/۰۱
بهنجار	۱۶/۴*	۲/۰۷	۰/۰۱
لاموتریزین	۱۷/۵*	۲/۰۷	۰/۰۱
والپروات	۰/۶	۲/۰۷	۰/۹۹
لاموتریزین	۱/۷	۲/۰۷	۰/۹۵
کاربامازپین	۱/۱	۲/۰۷	۰/۹۸

* تفاوت میانگین معنی دار است

بحث:

با توجه به تحلیل‌های آماری انجام شده، در آزمون جمع اعداد متوالی به صورت شنیداری، میانگین نمرات جمع اعداد متوالی در ۲ و ۳ ثانیه در افراد بهنجار به طور معنی‌داری بالاتر از افراد دارای صرع مصرف‌کننده سه گروه دارویی بود اما بین سه گروه مصرف‌کننده دارو تفاوت معنی‌داری از نظر میانگین نمرات جمع اعداد متوالی در ۲ و ۳ ثانیه وجود نداشت.

با استفاده از آزمون جمع کردن اعداد متوالی به صورت شنیداری به ارزیابی عملکردهای شناختی به ویژه پردازش اطلاعات، انعطاف‌پذیری و توانایی جمع کردن پرداخته شد. بر اساس یک مطالعه داروهای ضد صرع قدیمی (فنوباریتال، فنی توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم) اثرات نامناسب بر روی فرایند شناخت دارند ولی برخی از داروهای جدید (گاباپنتین و لاموتریژین) چنین اثری را بر روی شناخت ندارند و بیشتر بر روی هیجان تاثیر دارند (۱۶). داده‌های به دست آمده در این تحقیق همسو با مطالعه حاضر است.

در یک مطالعه عنوان شده که در اکثر داروهای ضد صرع، دادن مقادیر مصرفی درمانی در گروه مطالعه باعث اختلال مختصر رفتاری و شناخت می‌شود. کمترین اثرات زیان بار شناختی و رفتاری در کودکان و بزرگسالان در داروی کاربامازپین و والپروات گزارش شده است، در حالی که در چند مطالعه کنترل شده بین اثرات فنی توئین و کاربامازپین و والپروات تفاوت معنی‌داری پیدا نشده است و بیشترین اثرات زیان بار مربوط به داروی فنوباریتال بوده است (۱۷).

در تحقیقی دیگر که بر روی بزرگسالان بهنجار داوطلب و گروه کنترل انجام گرفت. لاموتریژین در هیچ یک از نوجوانان اثرات مضر بر روی عملکردهای شناختی نشان نداد. در این پژوهش که در آزمایشی متقاطع، دوسویه و تصادفی درمان با داروی لاموتریژین و کاربامازپین مقایسه شد، لاموتریژین نمودار برتری در عملکردهای شناختی نسبت به کاربامازپین داشت (۱۹). پژوهش‌ها بر روی کودکان به اثرات مثبت لاموتریژین از قبیل بهبود رفتاری، افزایش هوشیاری و کاهش نوع حمله‌های آپسانس اشاره می‌کند. نتایج مطالعه حاضر در خصوص داروی لاموتریژین در راستای این تحقیق نیست و این مساله می‌تواند به دلیل مصرف توأمان داروی کاربامازپین و والپروات سدیم با

معنی‌داری بالاتر از گروه بهنجار است لذا میانگین نمرات پاسخ صحیح در افراد بهنجار نسبت به سه گروه مصرف‌کننده دارو بالاتر است، همچنین بین سه گروه مصرف‌کننده دارو تفاوت معنی‌داری از نظر میزان خطای پاسخ و میانگین نمرات پاسخ صحیح وجود نداشت. میزان پاسخ حذف در گروه دارای صرع مصرف‌کننده VAL و CBZ به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های بهنجار و گروه مصرف‌کننده داروهای ترکیبی صرع بود اما بین گروه‌های دارای صرع مصرف‌کننده VAL و CBZ و همچنین بین گروه بهنجار و گروه مصرف‌کننده ترکیبی دارو، تفاوت معنی‌داری از نظر میزان خطای پاسخ دیده نشد. سرانجام میانگین نمرات مدت زمان واکنش در افراد دارای صرع مصرف‌کننده CBZ به طور معنی‌داری بالاتر از افراد بهنجار بود ولی بین هر جفت از گروه‌های دارای صرع مصرف‌کننده دارو تفاوت معنی‌داری از نظر میزان مدت زمان واکنش مشاهده نشد (جدول ۴).

جدول ۴: نتایج آزمون تعقیبی تم هین برای بررسی تفاوت میانگین نمرات آزمون‌های عملکرد پیوسته بین هر جفت از گروه‌ها

گروه‌ها	تفاوت میانگین	انحراف معیار	سطح معنی‌داری
خطای پاسخ			
کاربامازپین	۰/۲	۰/۶	۰/۹۹
والپروات	۰/۶	۰/۶	۰/۹۲
بهنجار	۲/۱*	۰/۵	۰/۰۱
لاموتریژین	۰/۳	۰/۵	۰/۹۹
کاربامازپین	۱/۸*	۰/۳	۰/۰۱
لاموتریژین	۱/۵*	۰/۳	۰/۰۱
پاسخ حذف			
کاربامازپین	۱/۱	۰/۷	۰/۶۳
والپروات	۲/۳*	۰/۷	۰/۰۱
بهنجار	۲/۷*	۰/۸	۰/۰۱
لاموتریژین	۱/۲*	۰/۴	۰/۰۳
کاربامازپین	۱/۶*	۰/۴	۰/۰۱
لاموتریژین	۰/۴	۰/۲	۰/۳۰
پاسخ صحیح			
لاموتریژین	۱/۸*	۰/۵	۰/۰۲
بهنجار	۳/۹*	۰/۷	۰/۰۱
والپروات	۴/۲*	۱/۲	۰/۰۱
کاربامازپین	۲/۱	۰/۸	۰/۱۰
والپروات	۲/۴	۱/۳	۰/۳۵
کاربامازپین	۰/۳	۱/۴	۰/۹۹
مدت زمان واکنش			
والپروات	۲۳	۲۱/۹	۰/۸۸
کاربامازپین	۳۱/۴	۱۸/۷	۰/۴۷
بهنجار	۵۷/۲*	۱۷/۱	۰/۰۱
لاموتریژین	۸/۴	۱۷/۳	۰/۹۹
والپروات	۳۴/۲	۱۵/۶	۰/۱۹
لاموتریژین	۲۵/۸	۱۰/۶	۰/۱۱

* تفاوت میانگین معنی‌دار است

لاموتریزین باشد (۱۰).

در بررسی اثرات شناختی داروی والپروات پلوک و همکاران اظهار داشتند که والپروات نسبت به داروی کاربامازپین و فنی توفین بیشترین اثرات منفی شناختی را دارد (۱۰). در یک مطالعه بر روی کودکانی که به تازگی تشخیص صرع گرفته بودند ارتباط معنی داری بین علائم وخیم تر و درمان با داروی والپروات سدیم نسبت به گروه کنترل دیده شد (۱۷).

با توجه به تحلیل های آماری انجام شده از آزمون عملکرد پیوسته، میزان پاسخ صحیح در گروه بهنجار به طور معنی داری بالاتر از گروه های مصروع بود اما بین سه گروه دارویی تفاوت معنی داری در این مقیاس وجود نداشت. در مقیاس خطای پاسخ، نتیجه معکوس به دست آمد و میزان خطای پاسخ در سه گروه مصروع بالاتر بود. در مقیاس پاسخ حذف، در داروهای ترکیبی لاموتریزین (کاربامازپین یا والپروات) و گروه بهنجار نتایج مشابهی به دست آمد و از گروه دارویی کاربامازپین و والپروات جدا شدند. در مقیاس مدت زمان واکنش، نمرات بیماران مصرف کننده کاربامازپین به طور معنی داری از گروه بهنجار بالاتر بود و بین دیگر گروه ها تفاوت معنی داری از نظر مدت زمان واکنش وجود نداشت.

یکی از اساسی ترین متغیرهایی را که آزمون عملکرد پیوسته می سنجد، بررسی میزان توجه متمرکز و سرعت واکنش فرد با استفاده از آزمون های پسیکوتروپ است. پژوهشگران در یک مطالعه بر روی نوجوانان سه داروی توپیرامات، گاباپنتین و لاموتریزین را مورد بررسی قرار دادند و آزمون های توجه، سرعت روانی- حرکتی، زبان و حافظه و خلق گرفته شد. مصرف داروی توپیرامات شیب معنی داری را در اندازه توجه و روایی لغات در دوز بالا نشان داد ولی در مورد داروی لاموتریزین تغییرات شناختی زیادی بدست نیامد (۵) نتایج این تحقیق نیز هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می باشد.

در مطالعه ای دیگر اثر منفی روی شناخت و افت هوش عقلانی در مصرف توپیرامات در مقایسه با مصرف توآمان سدیم والپروات و CBZ بعد از ۲۰ هفته مصرف بدست آمده است (۱۸) و در مطالعه دیگری تحقیق بروی سدیم والپروات نشان داده است که پتانسیل افت IQ در کودکانی که مادران مصروع داشته اند و این دارو را در دوره بارداری مصرف می کرده اند افزایش داده است (۱۹).

همسو با مطالعه حاضر، تحقیق بر روی ۱۳۹۴ بیمار مصرف کننده داروی ضد صرع نشان داد که ۱۶٪ آنها بطور معنی داری عوارض جانبی رفتاری و روانپزشکی را با مصرف داروهای ضد صرع تجربه و در این میان گاباپنتین و لاموتریزین از همه خطر اختلال شناختی کمتری ایجاد نموده اند (۲۰).

نتیجه نهایی:

یافته های مطالعه حاضر بیانگر این مساله هستند که داروهای ضد تشنج کاربامازپین، والپروات و ترکیب لاموتریزین با کاربامازپین یا والپروات سدیم بر روی عملکردهای نوروپسیکولوژیک بیماران مبتلا به صرع تاثیر می گذارد.

پیشنهاد می گردد بعد از آن که براساس نوع صرع و بیماریهای همراه داروی مورد نظر جهت درمان انتخاب شد به کارآمدی و عوارض جانبی و تداخل داروها نیز دقت شود، بنابراین با دوز کم و حتی الامکان به صورت مونوتراپی درمان آغاز گردد و اگر اختلال شناختی قبل از شروع درمان در کار باشد در انتخاب دارو دقت بیشتری به عمل آید.

سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی می باشد. بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند تشکر می گردد.

منابع:

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ. Harrison's principles of internal medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 125-133.
2. Bradely W, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice principles of diagnosis and management. vol 3. New York: Sunders, 2004.
3. Posner MI, Digirolama GJ. Cognitive neuroscience origins and promisespsychological. Psychol Bull 2000;126(6):873-89
4. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2004; 5 (Suppl1): 60-65.
5. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington FH, Pan J, Sinclair BS, etal. Cognitive effect of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. Neurology 1999; 52(2) 321-7.
6. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 2001; 357(9251):216-22.
7. Pitkanen A. Treatment with antiepileptic drug: possible neuroprotective effects. Neurology 1996; 47(Suppl1): S12-S16.
8. Czuczwar K, Czuczwar M, Cieszczyk J, Gawlik P

- Luszczki JJ, Borowicz K. [Neuroprotective activity of antiepileptic drug]. *Przegl Lek* 2004; 61(11): 1268-1271. (Polish)
9. Park SP, Kwan SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008; 4(3):99-106.
 10. Pelloch JM, Bourgeois BFD, Dadson EW. *Diagnosis and therapy.epilepsy in children*. 3rd ed. New York: Demos Medical, 2008: 875-880.
 11. Sonmez F, Atakli D, Sari H, Atay T, Arpacı B. Cognitive functions in juvenile myoclonic. *Epilepsy Behav* 2004; 5(3):329-336.
 12. Lagae L. Cognitive effects of anti epileptic drugs: the relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15(4):235-41.
 13. Gronwell DMA. Paced auditory serial addition task:A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44(2):367-373.
 14. Hadianfard H, Jajarian B, Shekarshekan H, Mehrabizadeh Honarmad M. [Procurement and construction of the Persian form of a continuous performance test]. *J Psychol* 2000;4(4):388-404 (Persian)
 15. Tabachnic BG, Fidell LS. *Using multivariate statistic*. 5thed. Boston: Pearson education, 2007.
 16. Onuma T. Cognitive dysfunction and antiepileptic drugs. *Brain Nerve* 2011; 63(4):379-383.
 17. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): 46-65.
 18. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000 ;41(9):1167-78.
 19. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360(16):1597-605.
 20. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):105-10.

*Original Article***A Comparative Investigation of Neuropsychological Dysfunctions of Antiepileptic Drugs in Epileptic Patients**

M. Mazdeh, M.D.^{*}; H. Zarei, M.Sc.^{**}; K. Asgari Mobarakeh, Ph.D.^{***}

Received: 21.1.2014

Accepted: 20.5.2014

Abstract

Introduction & Objective: Patients suffering from epilepsy can experience a wide range of neuropsychological disorders such as impaired memory, attention and information processing. The aim of the present study was to evaluate and compare the performance of neuropsychological epileptic patients according to their pharmacotherapy.

Materials & Methods: In this retrospective causal-comparative study, 90 patients with idiopathic grand mal epilepsy in three groups of 30 subjects taking drug valproate acid, carbamazepine and combination lamotrigine (with carbamazepine or valproate) were selected in Hamadan clinics in 2012. 30 cases of normal subjects with an age range of 15 to 55 years were included (control group). The four groups of subjects were matched in age and education and were evaluated according to continuous performance tests, Benton visual retention test, and Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). The data was analyzed by SPSS software and Manova, Scheffe, Tamhane tests.

Results: The results show that the rate of PASAT in normal group was significantly higher than epilepsy group ($P=0.01$), but among the groups taking valproate acid, carbamazepine and combination lamotrigine (with carbamazepine or valproate) no significant difference was observed in the level of depression. In PASAT and Benton visual retention tests the results were similar. In continuous performance test on the scale of incorrect response the results were reversed and with regard to the correct response, the previous results were confirmed. On omission reply scale, the group which used combination lamotrigine and the normal group showed similar results, thus they were separated from the group using carbamazepine and valproate. On reaction time scale, patients taking carbamazepine significantly ($P=0.01$) differed from patients taking lamotrigine and valproate and from the normal group.

Conclusion: There are significant differences between the AEDs as valproate, carbamazepine and combination therapy in terms of their neuropsychological profiles.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2014; 21 (2):137-144)

Keywords: Anticonvulsants / Behavioral Disorders / Cognition Disorders / Epilepsy

* Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine

Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (mehrdohtmazdeh@yahoo.com)

** M.Sc. in Clinical Psychology.

*** Assistant Professor, Department of Psychology, School of Humanities
Isfahan University, Isfahan, Iran.