

مقایسه داروی لوتیراستام و لاموتریزین در کنترل صرع جدید در سالمندان: کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور

چکیده

محمود معتمدی^۱
محمدرضا قینی^۱
پردیس اعتمادی^۱
طیب رمیم^{۲*}

۱- گروه نورولوژی

۲- پژوهشگر، مرکز تحقیقات تروما و جراحی
سینا

۱ و ۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

دریافت: ۱۳۹۲/۰۶/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۴/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۲/۰۸/۱۰

زمینه و هدف: انتخاب داروی مناسب با عوارض کم و اثربخشی بالا در کنترل حملات صرع در سالمندان اهمیت دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی داروی لاموتریزین و لوتیراستام در کنترل حملات صرع در سالمندان بود. **روش بررسی:** مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان سینا، تهران در سال ۱۳۹۱ انجام گردید. بیماران بالای ۶۰ سال با تشخیص صرع از یک سال قبل و حداقل یک مورد حمله در شش ماه گذشته وارد مطالعه شدند. ۴۹ بیمار به مدت ۲۴ هفته با داروی لاموتریزین (۲۵ mg/day) و ۴۶ بیمار با لوتیراستام (۲۵۰ mg/day) تحت درمان قرار گرفتند. در صورت عدم بروز عوارض، دوز دارو تا حداکثر دوز ذکر شده در پروتکل درمانی افزایش یافت. پی گیری بیماران در هفته های دو، چهار، هشت، ۱۲ و ۲۰ از نظر تعداد حملات، اختلالات آزمایشگاهی و عوارض جانبی دارو انجام گردید. از روش های آماری تحلیلی برای آنالیز داده ها استفاده شد. **یافته ها:** ۴۹ بیمار در گروه لاموتریزین (۲۸ مرد، ۲۱ زن) و ۴۶ بیمار در گروه لوتیراستام (۲۷ مرد، ۱۹ زن) در آنالیز نهایی شرکت داده شدند. بیماران شرکت کننده در مطالعه دارای میانگین سنی ۷۲/۴±۵/۸۷ سال (۸۵-۶۳ سال) بودند. در ۵۷ مورد عارضه جانبی دارویی مشاهده گردید که ۲۶ مورد مربوط به گروه لاموتریزین و ۳۱ مورد مربوط به گروه لوتیراستام بود. فراوانی حمله صرع در هر دو گروه روند رو به کاهش داشته و فقط در هفته آخر در گروه لاموتریزین بیش تر بود (P=۰/۰۳۹).

نتیجه گیری: استفاده از هر دو داروی لاموتریزین و لوتیراستام در کنترل حملات صرع در سالمندان مؤثر است با این تفاوت که عدم وقوع حملات صرع در گروه لوتیراستام بالاتر بوده ولی تحمل پذیری در گروه لاموتریزین بهتر است.

کلمات کلیدی: داروهای ضدصرع، سالمندی، صرع، لاموتریزین، لوتیراستام.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام خمینی، نرسیده به میدان حسن آباد، بیمارستان سینا، مرکز تحقیقات تروما و جراحی سینا
تلفن: ۰۲۱-۶۳۱۲۳۱۵
E-mail: dr.tayebmim@gmail.com

مقدمه

صرع در سالمندان به اشکال متفاوتی از جمله اختلال هوشیاری، حملات تشنجی و لرزش اندامها خود را نشان می دهد. به طور معمول زمان حملات طولانی نبوده و پس از یک یا دو دقیقه قطع می شود. در ۴۴ درصد موارد تشنج در سالمندان از نوع منتشر یا ژنرالیزه است. تشنج های اولیه در بیش از پنجاه درصد موارد از نوع کانونی، به خصوص نوع حرکتی می باشند. در این موارد احتمال این که علت خاصی برای تشنج یافت شود، بیش تر است.^۱ علت بروز صرع در سالمندان با جوانان متفاوت است. بیش ترین علت بروز صرع در

احتمال بروز موارد جدید صرع بعد از ۵۰ سالگی افزایش یافته و خطر بروز آن بعد از هر دهه افزایش سن بیش تر خواهد شد. شیوع بروز اولین حمله تشنج در افراد ۴۰-۵۹ ساله، ۵۵ نفر در هر صد هزار نفر است ولی از سن ۶۰ سالگی به بعد این شیوع به ۱۲۷ نفر در هر صد هزار نفر می رسد.^۲ در میان افراد ۶۵ سال به بالا شیوع صرع فعال ۱/۵٪ است که به طور تقریبی دو برابر افراد جوان می باشد.^۳

داروی آزاد است.^{۱۱،۱۲} امروزه داروهای زیادی برای درمان صرع در سالمندان وجود دارد. به خصوص از سال ۱۹۹۳ با ورود نسل جدید داروهای ضدصرع امکانات بیش‌تری فراهم شده است. داروهای قدیمی مانند کاربامازپین به‌تنهایی و یا ترکیب با سدیم والپروات خط اول درمان را تشکیل می‌دهد. از بین داروهای جدید می‌توان به گاباپنتین، لاموتریزین، تیآگابین و توپیرامات اشاره کرد.^{۱۳،۱۴}

لاموتریزین دارویی است که از طریق اثر روی نوروترانسمیتر گلوتامات عمل می‌کند. توسط کبد متابولیزه شده و ۱۰٪ آن بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. در درمان انواع صرع پارشیال به‌کار می‌رود. نیمه‌عمر دارو ۲۴ ساعت است و در دوزهای روزانه به‌کار می‌رود.^{۱۵،۱۶}

داروی لوتیراستام جذب گوارشی سریع و کاملی دارد ولی قابلیت اتصال به پروتئین آن اندک است. به‌طور نسبی توسط هیدرولیز آنزیمی متابولیزه می‌گردد ولی مستقل از سیستم سیتوکروم P-450 می‌باشد. دارو و متابولیت‌های آن از طریق ادرار دفع شده و نیمه‌عمر حدود ۶-۸ ساعت دارد. با سایر داروهای ضد حمله صرع تداخلی ندارد. همچنین این دارو بر فارماکوکینتیک داروهای دیگر مانند داروهای ضدباروری، دیگوکسین و وارفارین تاثیری ندارد. از این دارو به‌عنوان داروی کمکی در کنترل صرع پارشیال و ژنرالیزه استفاده می‌شود. مکانیسم دقیق دارو هنوز ناشناخته است. عوارض دارویی بسیار اندک بوده و نیاز به انجام آزمایشات کنترل ندارد. این دارو به‌علت اثربخشی مناسب به‌عنوان خط اول درمان در سالمندان استفاده می‌گردد.

با توجه به اهمیت انتخاب داروی مناسب جهت کنترل حملات تشنجی در سالمندان به‌گونه‌ای که بیش‌ترین اثربخشی با کم‌ترین عوارض همراه باشد، این مطالعه با هدف مقایسه اثردرمانی دو داروی لاموتریزین و لوتیراستام در کنترل بیماری صرع در سالمندان بالای ۶۰ سال انجام گردید.

روش بررسی

مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه‌کور (بیمار و پزشک پی‌گیری‌کننده بیمار) انجام گردید. بیماران مورد نیاز از میان افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان دانشگاهی سینا، تهران در سال ۱۳۹۱

سنین بالا سکتة مغزی است که ۴۰-۳۰٪ علل شناخته‌شده را شامل می‌گردد. تومور مغزی، ضربه به سر و بیماری آلزایمر علل اصلی دیگر صرع در سالمندان هستند. در مواردی که دلیل مشخصی برای تشنج در سالمندان یافت نمی‌گردد، این احتمال مطرح می‌شود که تغییرات وابسته به سن در مغز، منجر به پایین آمدن آستانه تحریک‌پذیری برای تشنج گردیده است.^{۵-۷}

تجویز داروهای ضد صرع در پیش‌گیری یا کاهش فرکانس تشنج بسیار موفق هستند، ولی به‌دلیل تغییر در راه‌های جذب، میزان انتشار در بافت‌های مختلف بدن، میزان اتصال به پروتئین‌های سرم، متابولیسم و دفع داروها، در سنین سالمندی اغلب مقادیر کم‌تری از داروها تجویز می‌شوند.^{۸،۹} سایر داروهای مصرفی توسط سالمندان (داروهای غیر از داروهای ضدصرع) ممکن است جذب، انتشار و متابولیسم داروهای ضدصرع را تغییر داده و باعث مسمومیت یا عدم پاسخ مناسب به درمان دارویی صرع شوند. برای مثال داروهای ضداسید معده حاوی کلسیم هستند مانند سوکرافات جذب فنی‌توین را کاهش می‌دهند. جذب فنی‌توین، کاربامازپین و والپروات سدیم به‌طور معناداری با مصرف هم‌زمان داروهای ضدنئوپلاسم خوراکی (داروهای که برای درمان سرطان به‌کار برده می‌شوند) که باعث تخریب سلول‌های گوارشی می‌شوند کاهش می‌یابد. همچنین غلظت فنی‌توین با مصرف داروهای ضدنئوپلاسم وریدی نیز کاهش پیدا می‌کند.^{۱۰،۱۱}

داروهای اصلی ضدصرع (کاربامازپین، فنی‌توین و اسیدوالپرو-یک) متصل به پروتئین‌های سرم هستند و این اتصال به‌طور متناوب در بیماران سالمند تغییر می‌کند. علت این امر از یک‌طرف مصرف داروهای دیگر توسط سالمندان می‌باشد که ممکن است میزان اتصال این داروها را به پروتئین‌های خون تغییر دهد و از طرف دیگر ممکن است به‌علت کم‌تر بودن میزان کلی پروتئین‌های سرم در سالمندان می‌باشد. اندازه‌گیری میزان کلی دارو در این بیماران میزان حقیقی داروهای ضدصرع را در محل عمل کم‌تر ارزیابی می‌کند. سطح کلی دارو که در محدوده مطلوب آن به‌نظر می‌رسد شاید در عمل بیش‌از میزان طبیعی باشد. برای مثال به‌طور معمول ۹۰٪ فنی‌توین، متصل به پروتئین و ۱۰٪ آن آزاد است یعنی زمانی که سطح کلی فنی‌توین در خون ۲۰ mg گزارش می‌شود معادل ۲ mg آن آزاد است. در بیش‌تر بیماران جوان سطح موثر دارو ۲۰-۱۰ mg یعنی معادل ۲-۱ mg

گروه اول با داروی لاموتریژین (Tab Lamotrigine 50mg, Rouz Darou Pharmaceutical Co., Iran) و گروه دوم با داروی لوتیراستام (Tab Levebel, 500mg, Cobel Darou Pharmaceutical Co., Teharn, Iran) به مدت ۲۴ هفته تحت درمان قرار گرفتند. داروی لاموتریژین با دوز ۲۵ mg در روز شروع شد و تا دوز ۱۰۰ mg دوبار در روز افزایش یافت. در صورت تکرار حمله صرعی تا حداکثر دوز قابل تحمل (حداکثر ۲۰۰ mg دوبار در روز) افزایش داده شد. داروی لوتیراستام با دوز ۲۵۰ mg دوبار در روز شروع شد که تا دوز ۵۰۰ mg دوبار در روز افزایش یافت.

در صورت تکرار حمله صرعی تا حداکثر دوز قابل تحمل (حداکثر ۱۰۰۰ mg سه بار در روز) افزایش داده شد. در صورت عدم بروز عوارض، دوز دارو تا حداکثر دوز ذکر شده در پروتکل درمانی افزایش یافت. در صورت بروز عوارض وابسته به دوز، لاموتریژین به ۲۵ mg روزانه و لوتیراستام ۵۰۰ mg دوز روزانه کاهش داده شد. پیگیری بیماران در هفته‌های دو، چهار، هشت، ۱۲ و ۲۰ بعد از اتمام دوره درمانی (چهار هفته) از نظر تعداد حملات صرعی، اختلالات آزمایشگاهی و عوارض جانبی دارو انجام گردید. در تمام ویزیت‌های پیگیری برای بیماران آزمایشات مورد نظر شامل FBS, CBC diff, ALT, AST, Mg, P, Ca, Na, Cr, BUN انجام گردید. هم‌چنین در موارد افزایش دوز دارو آزمایشات مجدد پس از دو هفته تکرار گردید. به بیماران و همراهان آن‌ها آموزش داده شد که در صورت بروز حمله صرعی، ایجاد عارضه دارویی شدید در بیمار و ایجاد شرایط درمانی ویژه مانند نیاز به عمل جراحی اورژانس با محقق تماس داشته باشند و در صورت لزوم در بین نوبت‌های تعیین شده مراجعه نمایند. پس از تکمیل چک‌لیست‌ها اطلاعات آن‌ها وارد نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۹ شد و فراوانی سن و جنس، نوع حمله صرعی و تعداد آن و هم‌چنین مدت زمان سپری شده از آخرین نوبت حمله صرعی با استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی محاسبه گردید. اختلاف متغیرهای مورد نظر در دو گروه بر حسب کمی یا کیفی بودن با استفاده از آزمون‌های Student's t-test و χ^2 و Repeated measure محاسبه شد و براساس $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. این مطالعه پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران در بانک کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT2013021211560N3 به ثبت رسید.

انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۶۰ سال، تشخیص بیماری در یک‌سال اخیر، وجود حداقل یک حمله صرعی در شش ماه گذشته، طول عمر مورد انتظار (Life expectancy) حداقل یک‌ساله برای بیمار، Unprovoked partial یا Generalized seizure بودن نوع حمله صرعی بیمار در هر دو نوبت بود. در صورت بروز عوارض غیرقابل تحمل و یا خطرناک دارویی، عدم همکاری، ایجاد اختلالات آزمایشگاهی و یا فوت، بیمار از مطالعه حذف گردید. نحوه کورسازی به صورت دوسویه کور بود به این صورت که بیمار از رژیم درمانی خود اطلاعی نداشت و دارویی را با کد مشخص دریافت می‌نمود، ولی از نام بیمار بی‌اطلاع بود. هم‌چنین پزشک مسوول پیگیری بیماران از داروی قرار داده شده در گروه‌های مطالعاتی بی‌اطلاع بوده و تنها از گروه‌بندی کلی بیماران به دو گروه مجزا اطلاع داشت.

پس از توضیح کامل روش درمانی از تمام بیماران رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. تمام هزینه‌های درمانی شامل دارو، رفت‌وآمد بیمار، تماس‌های تلفنی، انجام آزمایشات کلینیکی و پاراکلینیکی، ویزیت پزشک، بررسی عوارض دارویی و درمان این عوارض از هزینه در نظر گرفته شده برای طرح پرداخت گردیده و هیچ‌گونه هزینه‌ای به بیمار تحمیل نگردید.

ابتدا از تمام بیماران MRI مغزی بدون کنتراست با نمای سکانس وزن‌داده شده با دیفیوژن (Diffusion-weighted imaging) و الکتروانسفالوگرام گرفته شد. نتایج MRI بیماران براساس گزارش متخصص رادیولوژی به دو صورت طبیعی و غیرطبیعی دسته‌بندی گردید. هم‌چنین تغییرات پیری متناسب با سن بیمار طبیعی در نظر گرفته شد.

بیماران با روش Balanced block randomization به دو گروه تقسیم شدند. در این روش دو گروه A و B در نظر گرفته می‌شود که براساس جدول کامپیوتری از پیش تعیین شده و براساس تعداد نمونه محاسبه شده در هر گروه مقدار کلی آن‌ها تعیین می‌گردد. در این مطالعه تعداد ۵۰ مورد A و ۵۰ مورد B به صورت تصادفی در یک لیست قرار گرفتند.

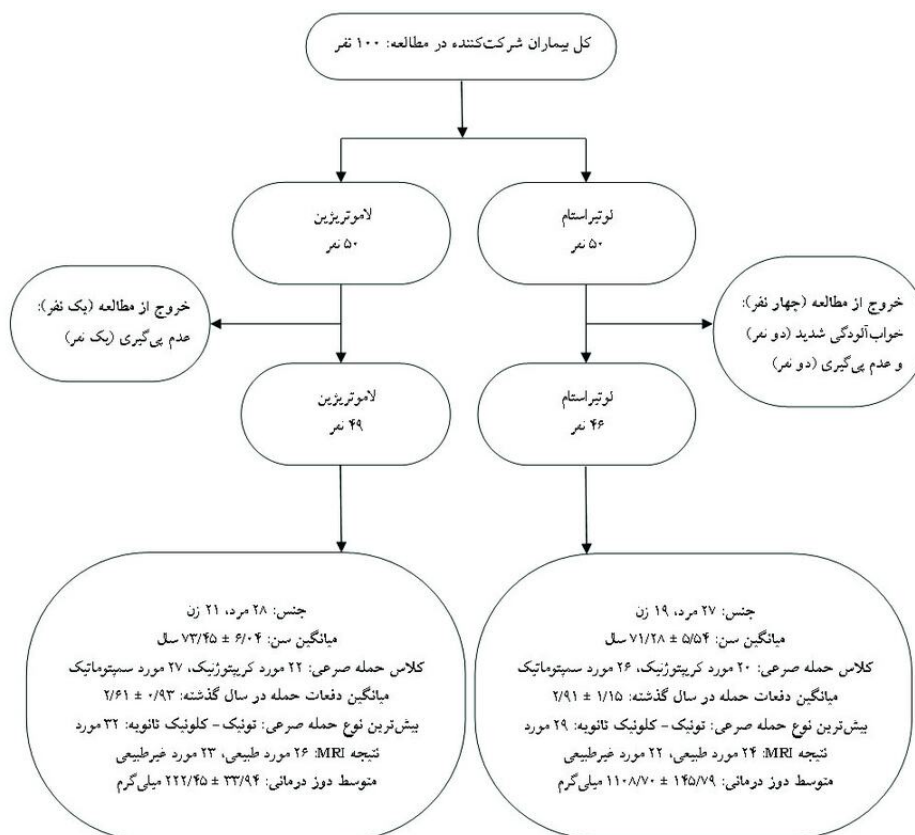
اولین فردی که وارد مطالعه گردید شماره یک در نظر گرفته شده و در گروه مشخص شده برای عدد شماره یک قرار گرفت. نمونه‌گیری تا تکمیل شدن حجم نمونه ادامه یافت.

یافته‌ها

بررسی فراوانی حمله صرع در هفته‌های دو، چهار، هشت، ۱۲ و ۲۰ مشخص گردید که در هر دو گروه روند تعداد افراد دچار حمله صرع رو به کاهش بوده است ولی در هفته بیستم درمان اختلاف آماری معناداری میان دو گروه مورد مطالعه از نظر فراوانی بیماران دچار حمله صرع وجود داشت ($P=0/039$) (جدول ۲). البته در تمام موارد پی‌گیری فراوانی نسبی عدم وقوع حملات صرع در گروه لوتیراستام بیش‌تر بود (نمودارهای ۱ و ۲).

در پی‌گیری انجام‌شده از بیماران در ۵۷ مورد عارضه جانبی دارویی مشاهده گردید که ۲۶ مورد در گروه لاموتریزین و ۳۱ مورد در گروه لوتیراستام بود. بیش‌ترین عارضه دارویی ایجادشده در گروه لاموتریزین گیجی ($23/10\%$)، سردرد ($23/10\%$)، ضعف و بی‌حالی ($15/40\%$) و بی‌خوابی ($15/40\%$) بود. در مقابل در گروه لوتیراستام عوارض دارویی شامل گیجی ($41/90\%$)، خواب‌آلودگی ($25/80\%$)، ضعف و بی‌حالی ($19/40\%$) و تهوع ($9/7\%$) بود.

به‌طور کلی ۱۰۰ بیمار در دو گروه ۵۰ نفری در این مطالعه شرکت کردند. در گروه لاموتریزین یک نفر به‌دلیل عدم پی‌گیری و در گروه لوتیراستام دو نفر به‌علت خواب‌آلودگی شدید و دو نفر به‌دلیل عدم پی‌گیری از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۴۹ بیمار در گروه لاموتریزین (۲۸ مرد، ۲۱ زن) و ۴۶ بیمار در گروه لوتیراستام (۲۷ مرد، ۱۹ زن) در بررسی نهایی شرکت داده شدند. بیماران شرکت‌کننده در مطالعه دارای میانگین سنی $72/4 \pm 5/87$ سال بودند. کم‌ترین سن بیماران ۶۳ سال و بیش‌ترین سن بیماران ۸۵ سال بود (شکل ۱). در جدول ۱ متغیرهای اولیه و زمینه‌ای قبل از شروع درمان برحسب گروه‌های درمانی بیان گردیده و اختلاف آماری آن‌ها بین دو گروه مورد مطالعه ارزیابی شد. اختلاف آماری معناداری بین دو گروه در هیچ‌کدام از این موارد وجود نداشت و دو گروه همگون بودند. در

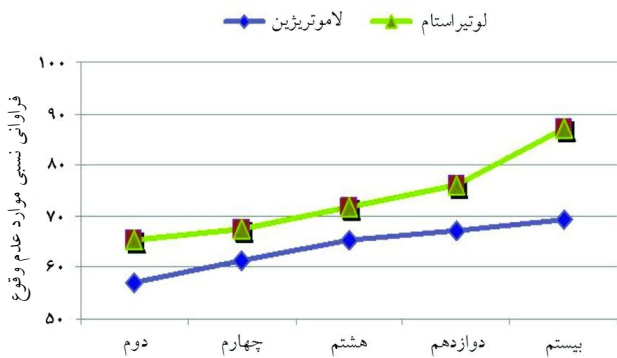


شکل ۱: الگوریتم بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

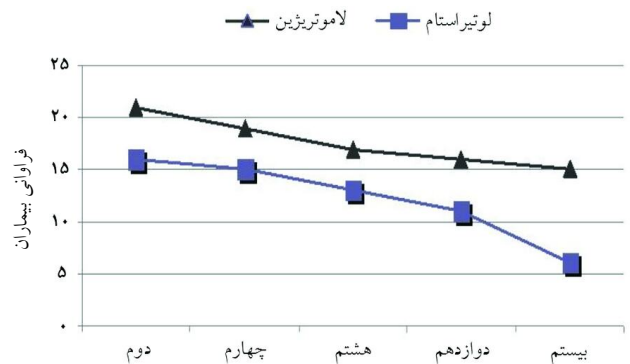
جدول ۱: مقایسه متغیرهای زمینه‌ای برحسب گروه‌های درمانی

| متغیرهای دموگرافیک | لاموتریزین (نفر ۴۹) | لوتیراستام (نفر ۴۶) | P |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------|------------|
| سن (سال) (Mean± SD) | ۷۳/۴۵±۶/۰۴ | ۷۱/۲۸±۵/۵۴ | ۰/۰۷۲ |
| جنس | مرد | ۲۸ (۵۷/۱۵) | ۰/۸۷۸ |
| | زن | ۲۱ (۴۲/۸۵) | ۱۹ (۴۱/۳۱) |
| دفعات حمله صرعی در سال (Mean± SD) | ۲/۶۱±۰/۹۳۱ | ۲/۹۱±۱/۱۵ | ۰/۱۶۴ |
| کلاس صرع | کریپتوژنیک | ۲۲ (۴۴/۸۹) | ۰/۸۸۹ |
| | سمپتوماتیک | ۲۷ (۵۵/۱۱) | ۲۶ (۵۶/۵۳) |
| نوع صرع | تونیک-کلونیک اولیه | ۳ (۶/۱) | ۰/۸۳۸ |
| | تونیک-کلونیک ثانویه | ۳۲ (۶۵/۳) | ۲۹ (۶۳/۰) |
| | کمپلکس-پارشیتال | ۳ (۶/۱) | ۲ (۶/۵/۳) |
| | پارشیتال ساده | ۱ (۲/۰) | ۰ (۰/۰) |
| یافته‌های EEG | نامشخص | ۱۰ (۲۰/۴) | ۰/۷۳۲ |
| | امواج حمله صرعی لوکالیزه | ۱۰ (۲۰/۴) | ۱۱ (۲۳/۹) |
| | غیرقرینگی امواج زمینه‌ای | ۸ (۱۶/۳) | ۴ (۸/۷) |
| MRI | آهسته شدن دو طرفه امواج زمینه‌ای | ۲ (۴/۱) | ۰/۹۳۱ |
| | طبیعی | ۲۹ (۵۹/۲) | ۲۹ (۶۳/۰) |
| MRI | طبیعی | ۲۶ (۵۳/۰۶) | ۰/۹۳۱ |
| | غیرطبیعی | ۲۳ (۴۶/۹۴) | ۲۲ (۴۷/۸۳) |

از آزمون آماری χ^2 و Student's t-test استفاده شد. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.



نمودار ۲: فراوانی نسبی موارد عدم وقوع حملات صرع در هفته‌های مختلف پی‌گیری برحسب گروه‌های درمانی



نمودار ۱: فراوانی بیماران دچار حمله صرع در هفته‌های مختلف پی‌گیری برحسب گروه‌های درمانی

اشتباهات آماری از فراوانی نسبی افراد دچار حمله صرع استفاده گردید. عدم وقوع حملات صرع به صورت درصد بیان گردید که نشان‌دهنده عدم وقوع حملات جدید حمله صرع از زمان شروع مطالعه بود. حداکثر موارد عدم وقوع حملات صرع در هر دو گروه در انتهای دوره درمانی مشاهده گردید، به طوری که در گروه لاموتریزین این مقدار ۶۹/۴٪ و در گروه لوتیراستام ۸۷٪ بود. این مقدار پس از بیست هفته درمان به دست آمد.

برخی مطالعات مشابه مانند مطالعه Rosenow که به مدت ۲۶ هفته و در ۴۰۹ بیمار بالای ۱۲ سال انجام گردید نشان داد که ۴۵/۲٪ بیماران گروه لوتیراستام و ۴۷/۸٪ بیماران گروه لاموتریزین حملات صرع نداشتند.^{۱۴} این اختلاف ممکن است به علت گروه هدف انتخاب شده برای آن مطالعه باشد که دربرگیرنده طیف سنی وسیعی از بیماران بوده است.

در مطالعه دیگری که توسط Saetre اثربخشی دو داروی لاموتریزین و کاربامازپین در درمان حمله صرع جدید در سالمندان با هم مقایسه شد که در آن ۱۸۰ بیمار با سن بیش‌تر از ۶۵ سال و سابقه دو نوبت حمله صرع در شش ماه اخیر به مدت ۴۰ هفته تحت درمان قرار گرفتند (۹۰ بیمار تحت درمان با لاموتریزین و ۹۰ بیمار تحت درمان با کاربامازپین قرار گرفتند).^{۱۵} فراوانی نسبی عدم وقوع حملات صرع در گروه لاموتریزین ۵۲٪ و در گروه کاربامازپین ۵۷٪ بود. البته در مطالعه‌ی Mauri ۲۲۲ بیمار سالمند (< ۶۵ سال) با حمله صرع جدید به مدت یک‌سال تحت درمان با لاموتریزین قرار گرفتند که کاهش مشخصی در ۸۹٪ بیماران پس از اتمام دوره درمانی مشاهده گردید و مدت یک‌سال عاری از صرع بودند.^{۱۶}

از جمله مطالعاتی که در مورد اثربخشی لوتیراستام در کنترل حملات حمله صرعی در سالمندان انجام شده است مطالعه Lippa می‌باشد که ۲۴ بیمار با سن بیش‌تر از ۶۵ سال با حمله صرع و اختلال شناختی به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با لوتیراستام قرار گرفتند.^{۱۷} طی دوره مطالعه ۶۹٪ بیماران حمله صرع نداشتند. هم‌چنین در مطالعه Alsadi، پنج بیمار سالمند در خط اول درمان حمله صرع تحت درمان با لوتیراستام قرار گرفتند که چهار نفر از آن‌ها دچار حمله صرع نشدند.^{۱۸}

در بررسی انجام شده توسط Briggs نیز از داروی لوتیراستام به‌عنوان یک داروی مناسب در صرع استفاده گردیده بود که نتایج

جدول ۲: مقایسه فراوانی بیماران دچار حمله صرع در هفته‌های مختلف پی‌گیری برحسب گروه‌های درمانی

| زمان پی‌گیری بیمار | لاموتریزین n (%) (نفر ۴۹) | لوتیراستام n (%) (نفر ۴۶) | P |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| دو هفته پس از درمان | ۲۱ (۴۲/۹) | ۱۶ (۳۴/۸) | ۰/۴۲۰ |
| چهار هفته پس از درمان | ۱۹ (۳۸/۸) | ۱۵ (۳۲/۶) | ۰/۵۳۱ |
| هشت هفته پس از درمان | ۱۷ (۳۴/۷۰) | ۱۳ (۲۸/۳) | ۰/۵۰۰ |
| ۱۲ هفته پس از درمان | ۱۶ (۳۲/۷) | ۱۱ (۲۳/۹) | ۰/۳۴۵ |
| ۲۰ هفته پس از درمان | ۱۵ (۳۰/۶) | ۶ (۱۳/۰) | ۰/۰۳۹ |

از آزمون آماری χ^2 استفاده شد. $P < ۰/۰۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

انتخاب داروی مناسب در سالمندان از نظر اثربخشی مناسب در کنترل حملات حمله صرعی و هم‌چنین به‌حداقل رسیدن عوارض دارویی و تداخل داروهای درمانی مختلف می‌تواند تاثیر بسزایی در کیفیت زندگی آن‌ها داشته باشد. هم‌چنین تحمل‌پذیری بیمار نسبت به داروی جدید نیز از جمله نکاتی است که باید مدنظر قرار گیرد.^{۱۲،۱۳} با توجه به هدف اصلی مطالعه انتخاب بیماران از میان سالمندانی صورت گرفت که بدون هیچ‌گونه سابقه قبلی و به‌صورت ناگهانی در سنین سالمندی دچار حمله صرع شده بودند. در مطالعه حاضر اختلاف آماری معناداری بین دو گروه از نظر سن، جنس، دفعات حمله در سال، کلاس صرع، نوع حمله صرع، نتایج EEG و MRI مشاهده نگردید و دو گروه با یک‌دیگر همسان بودند.

یافته‌های مطالعه حاضر کاهش موارد حمله صرع در هفته‌های مختلف پی‌گیری در هر دو گروه را نشان می‌دهد به‌گونه‌ای که موارد حمله صرع در گروه لاموتریزین و لوتیراستام به‌ترتیب از ۲۱ مورد و ۱۶ مورد در پایان هفته دوم درمان به ۱۵ مورد و شش مورد در پایان هفته بیستم درمان تنزل یافته است. نکته قابل‌توجه این است که در تمام هفته‌های پی‌گیری بیماران همواره فراوانی بیماران دچار حمله صرع در گروه لوتیراستام کم‌تر از گروه لاموتریزین بود. البته تنها در انتهای هفته بیستم درمان اختلاف آماری معناداری میان دو گروه مشاهده گردید ($P = ۰/۰۳۹$).

هرچند که تفاوت افراد شرکت‌کننده در مطالعه در دو گروه اندک بود (لوتیراستام ۴۶ نفر، لاموتریزین ۴۹ نفر) ولی برای کاهش

مطالعه Rosenow بروز عوارض دارویی باعث قطع درمان در ۱۷ نفر از ۲۰۴ بیمار گروه لوتیراستام و هشت نفر از ۲۰۱ بیمار گروه لاموتریزین گردید که تا حدودی با یافته‌های به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت.

در مطالعه حاضر بیش‌ترین عارضه دارویی مشاهده شده در هر دو گروه لاموتریزین و لوتیراستام گیجی (سرگیجه غیرواقعی) بود که به‌ترتیب ۲۳/۱۰٪ و ۴۱/۹۰٪ از عوارض ایجادشده را تشکیل می‌دادند.^{۱۴} در مطالعه مشابه که توسط Lippa انجام گردید Fatigue شایع‌ترین عارضه جانبی در این بیماران بود که تأثیری بر معیارهای رفتاری و شناختی نداشته و بیماران تحمل‌پذیری شناختی بسیار خوبی را نشان دادند.^{۱۷}

در نهایت با توجه به یافته‌های به‌دست‌آمده از مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از هر دو داروی لاموتریزین و لوتیراستام در کنترل حملات صرع در سالمندان مؤثر می‌باشد با این تفاوت که موارد عدم وقوع حملات صرع در گروه لوتیراستام بالاتر بوده ولی تحمل‌پذیری در گروه لاموتریزین بهتر است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "اثربخشی و تحمل‌پذیری داروی لاموتریزین در مقایسه با لوتیراستام در کنترل صرع سالمندی در بیمارستان سینا" در مقطع دکترای تخصصی نورولوژی در سال ۱۳۹۱ و کد ۸۲۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

رضایت‌بخشی در این مطالعه به‌دست آمد.^{۱۹} هم‌چنین در مطالعه LaRoche نیز بررسی اجمالی و کاملی بر روی انواع داروهای جدید ضدصرع از جمله لوتیراستام انجام شد که مناسب بودن این دارو در بیماران صرع را نشان داد.^{۲۰} البته اغلب مطالعات انجام‌شده در همه گروه‌های سنی بیماران انجام شده است.

اثربخشی درمان دارویی در کنترل حملات حمله صرعی به‌خصوص در گروه‌های جمعیتی خاص از جمله سالمندان باید همراه با میزان بروز عوارض در نظر گرفته شود. قضاوت نهایی در مورد درمان دارویی مناسب در صرع سالمندان علاوه بر اثربخشی مناسب دارو در کنترل بیماری صرع، داشتن حداقل عوارض جانبی دارو می‌باشد.

به‌این‌منظور در مطالعه حاضر علاوه بر سنجش و ارزیابی اثربخشی درمان در دو گروه مورد مطالعه عوارض دارویی نیز مورد بررسی قرار گرفت. به‌طور کلی ۵۳/۶٪ از بیماران گروه لاموتریزین و ۶۷/۳۹٪ از بیماران گروه لوتیراستام در طول دوره درمانی دچار عارضه دارویی شدند. در مطالعه Mauri که ۲۲۲ بیمار سالمند به‌مدت یک‌سال تحت درمان با لاموتریزین قرار گرفته بودند تنها ۹ بیمار دچار عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو گردیده بودند که نشان‌دهنده تحمل‌پذیری مناسب این دارو می‌باشد.^{۱۶} در مطالعه Sætre نیز عوارض جانبی که منجر به قطع دارو گردید در گروه لاموتریزین ۱۴٪ و در گروه کاربامازپین ۲۵٪ بود.^{۱۵} در

References

- Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. *Cleve Clin J Med* 2005;72 Suppl 3:S26-37.
- Paradowski B, Zagrajek MM. Epilepsy in middle-aged and elderly people: a three-year observation. *Epileptic Disord* 2005;7(2):91-5.
- Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 1:S39-48.
- Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000;55(5 Suppl 1):S9-14.
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004;62(5 Suppl 2):S24-9.
- Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011;124(4):223-37.
- Towne AR. Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:111-27.
- Rowan AJ. Seizure. Fundamentals of drug management of epilepsy in the older patient. *Geriatrics* 2002;57(9):33-7; quiz 38.
- Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41(3):421-36.
- Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic Acid. *Drugs Aging* 2003;20(2):141-52.
- Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002;43:505-13.
- Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(4):351-63.
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64(11):1868-73.
- Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and

- generalised epilepsy: an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(11):1093-8.
15. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.
 16. Mauri Llerda JA, Tejero C, Mercadé JM, Padró LL, Salas Puig J. Lamotrigine and epilepsy in the elderly: observational study of low-dose monotherapy. *Int J Clin Pract* 2005;59(6):651-4.
 17. Lippa CF, Rosso A, Hepler M, Jenssen S, Pillai J, Irwin D. Levetiracetam: a practical option for seizure management in elderly patients with cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25(2):149-54.
 18. Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004;13(1):58-60.
 19. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(5):415-24.
 20. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;291(5):605-14.

Levetiracetam and lamotrigine in old aged onset of epilepsy: a randomized double-blind clinical trial

Mahmood Motamedi M.D.¹
Mohammad Reza Ghini M.D.¹
Pardis Etemadi M.D.¹
Tayeb Ramim M.D.^{2*}

1- Department of Neurology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Researcher, Sina Trauma and Surgery Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 31 Aug. 2013 Accepted: 06 Jul. 2013 Available online: 01 Nov. 2013

Background: Choosing the right drug with the least side effects and highest effectiveness for the control of seizures in the elderly is important. The aim of this study was compare the efficacy of lamotrigine and levetiracetam in the management of epilepsy in the elderly.

Methods: This study was performed as a double-blind randomized clinical trial in patients that referred to the neurologic clinic at Sina University Hospital, Tehran, Iran in 2012. The patients over sixty years old with a diagnosis of epilepsy were selected. They had one seizure in year at least and one attack in the last 6 months. First, the patients divided to two groups; Group one were treated with lamotrigine, 25 mg per day and group two were treated with levetiracetam, 250 mg per day for 24 weeks. In the absence of drug complications, the dose was increased to the maximum dose listed in the treatment protocol. Second the patients were followed in number of attacks, abnormalities in laboratory data and side effects of drug in 2, 4, 8, 12 and 20 weeks. The collecting data of the study were analyzed using descriptive and analytical statistics methods.

Results: Forty nine cases, 28 males and 21 females in lamotrigine group and 46 cases in levetiracetam group, 27 males and 19 females participated in the final analysis. Mean age of patients was 72.40 ± 5.87 (63-85). Drug side effects were observed in 57 cases, 26 cases of lamotrigine group and 31 cases of levetiracetam group. Seizure frequency showed a declining trend in both groups but in lamotrigine group more than levetiracetam group in last week ($P=0.039$).

Conclusion: The findings of the study showed lamotrigine and levetiracetam were effective in management of epilepsy in the elderly. Levetiracetam has a higher seizure-free effect than lamotrigine but lamotrigine is better tolerated than levetiracetam.

Keywords: anticonvulsants, elderly, epilepsy, lamotrigine, levetiracetam.

* Corresponding author: Sina Trauma and Surgery Research Center, Sina Hospital, Imam Khomeini Ave., Hassan Abad Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-6312315
E-mail: dr.tayebaramim@gmail.com