

مقاله اصلی

مقایسه اثرات داروی لاموتریژین و لویتراستام و داروهای لاموتریژین و الپروات سدیم در بیماران مبتلا به اپی لپسی

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۲۵ - تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۱۰

خلاصه

مقدمه

تشنج یک اختلال در عملکرد فیزیولوژیک نورون های کورتیکال مغز است که اغلب مزمن بوده و نیاز به درمان طولانی دارد. هر چه داروی انتخابی در درمان تشنج موثرتر بوده و عوارض کمتری داشته باشد، مفیدتر است. بنابراین در این مطالعه سعی شده که مقایسه اثر داروی لویتراستام با داروی والپروات سدیم به صورت اضافه درمانی در کنترل تشنجات در بیماران صرعی پرداخته شود.

روش کار

در این مطالعه کوهرت (هم گروهی) ۲۰۰ بیمار ۱۴ تا ۷۵ ساله مبتلا به تشنج مقاوم به درمان، از نوع پارشیل و ژنرالیزه وارد طرح شدند. به درمان ۱۰۰ نفر از بیماران داروی والپروات و ۱۰۰ نفر دیگر داروی لویتراستام اضافه گردید و ۶ هفته برای رسیدن به سطح خونی مناسب برای داروی دوم در نظر گرفته شد و در ۶ هفته بعد بیماران از نظر علائم کلینیکی و EEG و آتزیم های کبدی و CBC بررسی شده و سپس با شرایط قبل از درمان مقایسه گردیدند. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمون های کای اسکور و تی مستقل تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

اضافه درمانی با داروهای والپروات و لویتراستام هر دو سبب کاهش در فرکانس و زمان تشنجات شدند. عوارض جانبی در مصرف لویتراستام، عوارض متعارف و معمول (مثل: گیجی، بی خوابی و خواب آلودگی) بوده که اغلب گذرا بودند و عوارض والپروات به غیر از عوارض متعارف شامل: هیپرسنسویته ریزش موها، ترمور، افزایش وزن بود. همچنین مطالعه آزمایشگاهی در طول دوره بررسی تغییرات آنزیمی کبدی را در ۴ مورد در گروه والپروات نشان داد و در مورد لویتراستام تغییرات آنزیمی قابل ذکری مشاهده نشد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که داروی لویتراستام و داروی والپروات هر دو در کاهش تشنجات مقاوم به منوترایپ با لاموتریژین موثر بوده و سبب کاهش فرکانس و زمان تشنج شده و سبب بهبود وضعیت زندگی افراد می گردند و با عنایت به عوارض بسیار کم و گذرای لویتراستام شاید بتوان آن را جایگزین والپروات در موارد اضافه درمانی دانست.

کلمات کلیدی: اضافه درمانی، تشنج، لویتراستام، والپروات

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ کریم نیکخواه

^۲ هادی هراتی

^۳ فریبرز رضائی طلب*

^۴ علیرضا خسروی

^۵ سعیده انوری اردکانی

۱- دانشیار گروه بیماری های مغز و اعصاب،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- متخصص بیماری های اعصاب، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار گروه بیماری های اعصاب، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار گروه بیماری های اعصاب، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۵- رزیدنت بیماری های اعصاب، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد- مشهد، بیمارستان قائم، گروه بیماری های

اعصاب، مشهد، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۵۱۰۴۵۹۵

Email: RezaeitalabF@mums.ac.ir

مقدمه

ابی لپسی (صرع)^۱ یک اختلال مزمن است یا گروهی از اختلالات مزمن را در بر می گیرد که در آن تشنج ها به صورت unprovoked and unpredicted andعود می کنند (۱).

در مطالعات اپیدمیولوژیک در ایالات متحده آمریکا مبتلایان به صرع حدود ۲ میلیون نفر می باشند و پیش بینی می شود حدود ۴۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال مبتلا به صرع تشخیص داده شده، که حدود ۱٪ در ایالات متحده با سن حدود ۲۰ سال مبتلا به صرع می باشند. بیش از دو سوم صرع ها مربوط به دوران کودکی بوده و مجددا شیوع صرع در افراد ۶۰ ساله و بالاتر افزایش می یابد. صرع به صورت یک سری تشنج های بی دلیل تکرار شونده تعریف می شود.

استفاده از داروهای ضد صرع از مهمترین جنبه های درمان است. در حدود ۷۰٪ از تمام بیماران مبتلا به صرع، تشنج کاملا یا تقریبا با دارو کنترل شده و در ۲۰ تا ۲۵٪، تعداد و شدت حملات به میزان قابل توجهی کاهش می یابد.

فنی توئین، کاربامازپین، سدیم والپروات از داروهای ضد صرع هستند و در درمان تشنج ژنرالیزه و پارشیلکم ویش موثر می باشند. لاموتریزین به عنوان یک جایگزین محبوب برای تشنج پارشیل با عملکرد متفاوت نسبت به سه داروی اول در حال ظهور است (۲).

داروهای خط اول درمان صرع پارشیل، کاربامازپین، فنی توئین و والپروات هستند و معمولا موثر می باشند. به هر حال در درمان بخش قابل توجهی از بیماران به دلیل عوارض ناخواسته دارویی سه داروی فوق، محدودیت ایجاد می شود، سلامت و اثر بخش بودن این داروها هم در درمان کمکی و هم به صورت مونوتراپی نشان داده شده است. کارآزمایی های شاهد دار تک درمانی هم در تشنج های تونیک کلونیک ژنرالیزه و هم تشنج های پارشیل نشان داده است که لاموتریزین همانند کاربامازپین موثر می باشد و همچنین بهتر از آن تحمل شده و عوارض ناخواسته کمتری دارد. در درمان بیماران تازه تشخیص داده شده مهم است که از درمان موثر و قابل تحمل برای بیمار استفاده شود (۳).

داروی لاموتریزین یک ترکیب تیرازین است که به صورت شیمیایی با هیچ داروی ضد تشنجی مرتبط نمی باشد. داروی لاموتریزین برای شروع تشنج های پارشیل و تونیک کلونیک ژنرالیزه ثانویه و تشنج های ژنرالیزه اولیه (مثل ابسنس و تشنج اولیه تونیک کلونیک ژنرالیزه) و تشنج های ابسنس آتپیک، تشنج های تونیک/آتونیک، سندرم لنوکس گشتات موثر می باشد (۴).

داروی لوتیراستام مشتق از پیراستام است که در مارچ ۲۰۰۷ توسط FDA به عنوان درمان کمکی و اضافه به درمان برای تشنج های تونیک کلونیک ژنرالیزه اولیه در بزرگسالان و کودکان و اطفال بالای ۶ سال مورد تایید قرار گرفت و در سایر بررسی ها بر تشنج های میوکلونیک جوانان مقاوم و همچنین در بیماران با صرع مقاوم پارشیل نیز موثر بوده است و همچنین این دارو عوارض بالینی و تداخلات دارویی کمتری نسبت به سایر داروهای خط اول دارد (۴).

داروی والپروات یکی از مهمترین داروهای آنتی اپی لپتیک در سراسر جهان است. والپروات داروی انتخابی برای اپی لپسی های ژنرالیزه اولیه و همچنین برای تشنج های پارشیل نیز تایید شده است و نشان داده شده که به اندازه داروهای خط اول (فنی توئین و...) موثر است. والپروات یک آنتی اپی لپتیک قوی بوده و در رنج وسیعی از تشنج ها موثر است و داروی انتخابی در اپی لپسی های ایدیوپاتیک ژنرالیزه می باشد. پروفایل عوارض جانبی والپروات بسیار گسترده است و به این دلیل در آینده توسط سایر آنتی اپی لپتیک های جدید جایگزین خواهد شد (۴).

با توجه به اینکه در اکثر تشنجات نیاز به درمان دارویی وجود دارد و اکثر تشنج ها با یک دارو کنترل نمی شوند و با توجه به طولانی بودن مدت زمان درمان با داروهای آنتی اپی لپتیک و لزوم کنترل آنها و با توجه به اینکه هر چه تعداد داروی مورد استفاده کمتر باشد برای بیمار بهتر است پس در انتخاب داروی کمکی برای کنترل تشنج های مقاوم به درمان بهتر است از دارویی استفاده شود که هم موثر و هم عوارض کمتر و هم تحمل پذیری بهتری داشته باشد.

¹ Epilepsy

درمان بیماران تحت بررسی با نوار مغز (EEG) قرار گرفته و سپس داروی دوم اضافه می گردد. لازم به ذکر است که هر دو دارو برای تشنجات مورد نظر تایید FDA داشته و جز درمان های رایج می باشند. بر اساس پروتکل های FDA و TEXTBOOK های معتبر دوز داروها به صورت زیر افزایش یافت:

داروی لوتیراستام با دوز ۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز شروع و با میزان ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم در هر هفته افزایش دوز داده شد تا به کنترل تشنج منجر گردد و اگر نیاز به افزایش دوز آهسته داشت با میزان ۲۵۰ میلی گرم در روز شروع و در هر هفته ۵۰۰ میلی افزایش دوز داده شد و تا ۳۰۰۰ میلی گرم دوز افزایش یافت. داروی والپروات سدیم را با دوز ۱۰ تا ۱۵ mg/kg/day در ۲ دوز منقسم شروع شده و یک هفته (۷ روز) بعد ۵ mg/kg/day تا ۱۰ اضافه شد و می توان دوز دارو را حداکثر تا ۶۰ mg/kg/day در طی هفته های متوالی تا کنترل تشنجات افزایش داد. سپس این داروها تا زمانی که بیمار فاقد تشنج شود و یا به حداکثر دوز مجاز برسد ادامه یافت. در انتهای هفته ۶ درمان، سطح خونی دارو ها بررسی و چک شد.

از هفته ۶ درمان بیماران را به مدت ۶ هفته تحت نظر داشته و شرایط تشنج آنها از نظر تعداد حملات در ماه و متوسط طول مدت زمان حملات و وجود و یا عدم وجود فاز POSTICTAL قبل و بعد از درمان و همچنین فانکشن بیمار قبل و بعد از درمان جدید و تغییرات EEG و عوارض دارویی و سطح سرمی دارو ها بررسی شدند و نتایج در فرم های از قبل تهیه شده، ثبت گردید.

در هفته ۶ درمان و یا هر زمان از طول طرح که بیمار دچار عوارض جانبی به خصوص در مصرف داروی والپروات، مثل: بی اشتها، ضعف، ادم صورت، زردی، استفراغ، Malase و یا هر علامت که شک به اختلال کبدی ایجاد می کرد، می شد مجددا در یک نوبت از نظر LFT و CBC مورد بررسی قرار می گرفت و در صورت ایجاد اختلال داروی بیمار قطع شده و بیمار از طرح خارج شده و درمان دیگری برای وی در نظر گرفته می شد.

اطلاعات به دست آمده پس از کد گذاری با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد که جهت بررسی فرضیه ها از آزمون های کای اسکویر و تی تست مستقل استفاده شد.

داروی لاموتریزین یک داروی بسیار موثر بوده و اثرات درمانی آن به صورت اضافه درمانی نیز تایید شده ولی عوارض ایدیو-سنکراتیک مخصوص به خود داشته و تداخلات دارویی با سایر داروها دارد و باید با احتیاط داده شود. داروی والپروات نیز جز قویترین داروهای ضد تشنج بوده و اثر آن ثابت شده است ولی عوارض جانبی فراوانی دارد، داروی لوتیراستام یک داروی بسیار موثر در موارد اضافه به درمان بوده و عوارض شناخته شده کمی دارد و همچنین تداخلات دارویی بسیار کمی برای آن ذکر شده است با توجه به این موارد در این مقاله اثرات درمانی و تحمل پذیری و تداخلات دارویی این دارو ها در موارد درمان کمکی (اضافه به درمان اصلی) با هم مقایسه شده تا بتوان از دارویی با عوارض کمتر و بهتر برای بیماران استفاده کرد.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه کوهرت است. در این مطالعه ۲۰۰ بیمار بین ۱۴ تا ۷۵ ساله مبتلا به صرع که تحت درمان با داروی لاموتریزین بوده و علی رغم سطح سرمی مناسب داروی لاموتریزین همچنان تشنجات آنها کنترل نشده است، با استفاده از نمونه گیری مبتنی بر هدف وارد مطالعه شدند.

ابتدا در خصوص طرح توضیح داده شد و پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه توسط بیماران و قبل از شروع مطالعه وضعیت سلول های خونی (CBC-diff) و عملکرد کبدی (LFT) و عملکرد کلیوی (Cr و BUN) بررسی و آزمایش شد و پس از حصول اطمینان از سلامت آزمایشات بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. قابل ذکر است که بیماران با مشکلاتی مانند سابقه بیماری روانی شدید، هپاتیک حاد یا مزمن، مشکلات واضح قلبی، مشکلات خونی و مصرف مواد یا الکل و بیماری که عوارض دارویی را در عرض چهار هفته اول شروع مطالعه داشتند از مطالعه خارج شدند.

در گروه اول داروی لوتیراستام با برند Levebel که به صورت رایگان در قرص های ۵۰۰ میلی گرمی در اختیار پزشک معالج قرار گرفته بود، را به داروی لاموتریزین اضافه کرده و در گروه دوم داروی والپروات سدیم را به لاموتریزین اضافه شد. قبل از شروع

ماه $1/99 \pm 2/75$ و در گروه والپروات $1/42 \pm 2/51$ بوده که نسبت به قبل از درمان در دو گروه کاهش تعداد تشنجات را داشته اما اختلاف معناداری در دو گروه دیده نشد. ($p=0/38$)

میزان تعداد حملات نیز در دو گروه بعد از درمان اختلاف معناداری را نشان نداد. ($p=0/06$) مدت زمان طول کشیده برای هر تشنج در دو گروه و پس از درمان کاهش یافته اما در بین دو گروه اختلاف معناداری نداشته است. ($p=0/87$)

در بررسی نوار مغزی بیماران پس از درمان ($p=0/57$) و کاهش فاز post-ictal ($p=0/067$) در دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد.

اختلال عملکرد بیماران در دو گروه نیز اختلاف معناداری را بعد از درمان نشان نداد. ($p=0/27$)

از نظر عوارض دارویی در گروه والپروات افزایش وزن ($p=0/002$)، ریزش مو ($p=0/007$)، $dizziness$ ($p=0/001$)، بروز تهوع ($p=0/001$)، خواب آلودگی ($p=0/001$) و سردرد ($p=0/001$) بیشتر از گروه لووتیراستام بود و اختلاف معناداری بین دو گروه دیده شد. در حالیکه از نظر بروز عارضه ترمور ($p=0/49$)، بیخوابی ($p=0/999$) و hypersensitivity ($p=0/24$) اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.

از نظرات تغییرات در فاکتورهای CBC و آنزیمهای کبدی اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/121$) ولی تغییرات آنزیم کبدی در ۴ مورد از بیماران گروه والپروات دیده شد که درمان بر آنها قطع شد و آنزیمها به حالت طبیعی برگشت

بحث

همانطور که می دانیم داروی والپروات بعنوان مهمترین داروهای ضد تشنج تا ۱۹۹۰ شناخته شده بودند تا زمانی که داروهای ضد تشنج جدید با اثر خوب و عوارض جانبی کمتر و تحمل بهتر و بدون نیاز به مانیتورینگ سطح خونی کشف و پیدا شدند (۵). اگر چه سالهاست از داروی والپروات برای کنترل تشنج استفاده می شود. اما مطالعات وسیع برای تشخیص عوارض جانبی آن صورت نگرفته است. فقط مطالعاتی در مورد عوارض وابسته به دوز دارو در دسترس است، از جمله می توان به مطالعه ای اشاره کرد که بر پایه آزمایشات کلینیکی

مطالعه حاضر مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ بیمار مبتلا به تشنج کنترل نشده با وجود سطح خونی مناسب داروی لاموتریژین وارد مطالعه شدند که در دو گروه با درمان اضافی لووتیراستام و والپروات قرار گرفتند.

بیماران گروه با درمان اضافی لووتیراستام ۵۳٪ خانم و ۴۷٪ آقا با میانگین سنی $29/41 \pm 6/92$ بودند و بیماران گروه با درمان اضافی والپروات را ۵۸٪ خانم و ۴۲٪ را مردان با میانگین سنی $30/14 \pm 7/31$ تشکیل می دادند.

نتایج آزمون کای اسکور جهت مقایسه همگن بودن بیماران از نظر جنسی در دو گروه اختلاف معناداری را نشان نداد. ($p=0/56$) و هم چنین نتایج آزمون تی تست مستقل نیز اختلاف معناداری را در سن بیماران دو گروه نشان نداد ($p=0/76$).

با توجه به جدول شماره ۱ اختلاف معناداری بین دو گروه در خط پایه از نظر تعداد تشنجات بیماران در ماه، مدت زمان طول کشیده در هر تشنج، نوع تشنجات (پارشیل یا ژنرالیزه)، میانگین زمان تشخیص اولیه تشنج، اختلال عملکرد روزانه، وجود یا عدم وجود فاز post-ictal، اختلال در نوار مغزی، میزان داروی لاموتریژین و عوارض آن قبل از شروع درمان میزان تعداد حملات نیز در دو گروه اختلاف معناداری را نشان نداد.

جدول ۱- مقایسه دو گروه درمانی در خط پایه

نوع متغیر	p-value
تعداد تشنجات بیماران در ماه	۰/۵۶
مدت زمان طول کشیده در هر تشنج	۰/۲۵
نوع تشنج	۰/۶
میانگین زمان تشخیص اولیه	۰/۲۴
اختلال عملکرد روزانه	۰/۲۴
وجود یا عدم وجود فاز post-ictal	۰/۷۲
اختلال در نوار مغزی	۰/۷۵
میزان داروی لاموتریژین قبل از درمان	۰/۳۳
عوارض داروی لاموتریژین	۰/۷۹

در پایان دوازده هفته دو گروه از نظر تعداد تشنجات مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج نشان داد گروه لووتیراستام تعداد تشنجات در

شده که بیمارانی که دچار تشنج میوکلونیک جوانان مقاوم به درمان به داروی والپروات و لاموتریزین بودند با داروی لووتیراستام بدون تشنج شدند (۱۱).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر هر دو دارو در کاهش فرکانس و شدت تشنج موثر بودند و استفاده از هر دو دارو را می توان برای بیماران توصیه نمود. هر چند که عوارض داروی لووتیراستام نسبت به داروی والپروات کمتر بود اما برای توصیه آن به جای والپروات باید در حجم نمونه بالاتر و با زمان پیگیری بیشتر مطالعه انجام پذیرد.

عوارض وابسته به دوز دارو شامل: تهوع، استفراغ، ترمور، خواب آلودگی و گیجی و افزایش دانسته است که این عوارض در راستای نتایج حاصل از مطالعه حاضر می باشد (۶). این در حالی است که در مورد داروی مقایسه شده در این مطالعه یعنی لووتیراستام مطالعه ای انجام شده است که عوارض آن را خواب آلودگی، ضعف و سرگیجه اعلام کرده است (۷). مطالعه ای دیگر عوارض جانبی از جمله سردرد، تشنج، خواب آلودگی، ضعف، سرگیجه، درد و سندرم شبیه سرماخوردگی را در بیش از ۱۰٪ بیماران گزارش کرده است، در صورتی که در مطالعه حاضر عوارض جانبی در گروه استفاده کننده از داروی لووتیراستام بروز نکرده است که شاید ناشی از حجم نمونه کم مطالعه باشد و یا اینکه باید بیماران در دوره بیشتری پس از مصرف دارو پیگیری شوند (۸).

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که هر دو داروی والپروات و لووتیراستام در کاهش تشنجات مقاوم به منوتراپی با لاموتریزین موثر بوده است. در راستای این مطلب می توان به مطالعه ویو^۱ اشاره کرد که وی نیز نشان داده که میزان تشنجات با استفاده از داروی لووتیراستام کاهش می یابد (۹). و در مطالعه کاتالدی^۲ نیز بیان شده که درمان کمکی با لووتیراستام به خوبی در بیماران تحمل می شود و نتایج موثری در کنترل تشنجات در ۱۶ تا ۲۴ هفته از درمان در سندرم های اپی لپسی کنترل نشده آیدیوپاتیک ژنرالیزه بزرگسالی داشته و از اثر درمانی لووتیراستام بعنوان یک دارو با عملکرد در طیف گسترده ای از تشنجات پشتیبانی می کند (۱۰).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ انجام گرفته نشان داده شده است که داروی لووتیراستام بعنوان درمان اضافه شده نسبت به سایر داروهای آنتی اپی لپتیک یک انتخاب درمانی اثربخش و مفید در بیماران با تشنجهای پارشیال مقاوم بوده است و عوارض جانبی هم نداشته است (۷).

در مطالعه حاضر دیده شد که میزان کاهش تغییرات نوار مغز در گروه لووتیراستام بیشتر از گروه والپروات می باشد که این مسئله در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ انجام گرفته است تایید

¹ Wu

² Cataldi

References

- 1- Rowland LP, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12th ed. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.p.927-948.
- 2- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams & Victor's Principles of Neurology. 10th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2014.p. 318-356.
- 3- Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christ W. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46:145-155.
- 4- Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52:1280-1291.
- 5- Costa J, Fareleira F, Ascencao R, et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. Jul 2011;52(7):1280-91.
- 6- Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 78:139-145.
- 7- Tanaka S, Tanaka T. Levetiracetam add-on therapy in Japanese patients with refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2013; 15:132-141.
- 8- Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286:137-146.
- 9- Wu Xy, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, Zhou D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009; 50:971.
- 10- Cataldi M, Lariccia V, Secondo A, di Renzo G, Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺]_i increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:720-730.
- 11- Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47:72-81.

*Original Article***A comparison of the effects of lamotrigine and levetiracetam and lamotrigine and valproate sodium in patients with epilepsy**

Received: 14 May 2016 - Accepted: 30 Jun 2016

¹ Karim Nikkhah
² Hadi Harati
³ Fariborz Rezaeitalab*
⁴ Alireza Khosravi
⁵ Saeideh Anvari Ardakani

1- Associate professor, Department of Neurology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Neurologist, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant professor, Department of Neurology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant professor, Department of Neurology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

5- Resident of Neurology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* Mashhad -Department of Neurology, Qaem Hospital, Mashhad, Iran
 Tel: 00989155104595
 Email: Rezaeitalabf@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Seizure is a dysfunction of the brain. The drugs that are more effective in the treatment of seizures and have the least complications are considered as favorable. In this study, we compared the effect of levetiracetam with valproate sodium as an add-on therapy in controlling seizures in patients with epilepsy.

Methodology: In this study, 200 patients aged 14 to 75 years suffering from refractory epilepsy, either partial or generalized types, were included. Half of the patients received valproate sodium and the other half received levetiracetam as the add-on therapy for lamotrigine. For the levetiracetam group, a six-week period was considered for the drug to reach appropriate blood levels and in the next six weeks, the patients were examined for clinical and EEG symptoms, liver enzymes and CBC, and the results were compared with the conditions before treatment.

Results: The add-on therapy with valproate and levetiracetam, both decrease the frequency and duration of seizures. The side effects of levetiracetam were found to be conventional complications (such as dizziness, insomnia and somnolence), which are often transient. However, valproate had additional side effects such as hypersensitivity, hair loss, tremor and weight gain. Also, the results of laboratory tests during the study indicated changes in liver enzyme of four cases in the valproate group whereas there were not any notable enzyme changes in levetiracetam group.

Conclusion: This study showed that levetiracetam and valproate were both effective in alleviating epilepsy, resistant to monotherapy with lamotrigine, and reduced the frequency and time of seizures and improved the lives of individuals as well.

Key words: Add-on treatment, Levetiracetam, Seizures, Valproate

Acknowledgement: There is no conflict of interest.