

ผลของฟีนัยโทอินและ โซเดียมวาเลโรเอตต่อเขาวน้ปัญญาและอารมณ์ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย



นายชนกร ศิริสมุทร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-3805-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF PHENYTOIN AND SODIUM VALPROATE ON COGNITION AND  
MOOD IN THAI EPILEPTIC PATIENTS

Mr. Thanakorn Sirisamut

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Pharmacology

Department of Pharmacology  
Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN 974-14-3805-2

481644



รณกร ศิริสมุทร: ผลของฟีนัยโตอินและโซเดียมวาลโพรเอตต่อเชาวน์ปัญญาและอารมณ์ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย (EFFECTS OF PHENYTOIN AND SODIUM VALPROATE ON COGNITION AND MOOD IN THAI EPILEPTIC PATIENTS)  
 อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. มยุรี ดันตีสิริระ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : พันเอก ดร. นพ. โยชิน ชินวาลัญช์, 137 หน้า.  
 ISBN 974-14-3805-2.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของฟีนัยโตอิน (PHT) และโซเดียมวาลโพรเอต (VPA) ที่มีต่อเชาวน์ปัญญาและอารมณ์ของผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยที่ได้รับยาดังกล่าวเพียงชนิดเดียว โดยใช้แบบทดสอบ Stroop Color Word Test (SCWT) และ Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI®) ประเมินความสามารถด้านจิตประสาท และใช้แบบทดสอบ Profiles of Mood State (POMS®) และ Adverse Event Profile (AEP) ในการประเมินอารมณ์และฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามลำดับ คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยา PHT และ VPA กลุ่มละ 15 คนจากคลินิกประสาทวิทยา ร.พ.พระมงกุฎเกล้า และคัดเลือกอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีเพศและวัยใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 15 คน โดยใช้เกณฑ์เดียวกัน การทดสอบเหล่านี้จะทำทั้งสิ้น 3 ครั้งโดยแต่ละครั้งจะมีช่วงเวลาที่ห่างกัน 1 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านลักษณะของกลุ่มตัวอย่างทั้งสามยกเว้นระดับการศึกษา ผลคะแนน SCWT พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มตัวอย่างทั้งสามในเรื่อง attention สำหรับผลการทดสอบจิตประสาทอื่น ๆ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ verbal knowledge ซึ่งแสดงด้วยค่า verbal intelligence quotients (VIQ) ของแบบทดสอบ WASI® อย่างไรก็ตามพบว่าคะแนน performance intelligence quotients (PIQ), Full Scale Intelligence Quotients-4 (FSIQ-4) และ Full scale Intelligence Quotients (FSIQ-2) ของกลุ่มที่ได้รับยา PHT ต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัคร ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา VPA ไม่พบความแตกต่างเช่นนั้น สำหรับการประเมินทางอารมณ์นั้น พบว่า ความกระตือรือร้นเป็นด้านเดียวของอารมณ์จากทั้งหมด 6 ด้านที่กลุ่มที่ได้รับยา PHT และ VPA มีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัครอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มตัวอย่างทั้งสาม จากข้อมูลที่ได้พบว่ายากันชักทั้งสองไม่มีผลเสียต่อ verbal knowledge และ attention ของผู้ป่วย แต่เชาวน์ปัญญาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยจะได้รับผลกระทบในเชิงลบจากการได้รับ PHT ขณะที่ VPA ไม่เป็นเช่นนั้น โดยที่ความบกพร่องของเชาวน์ปัญญาที่พบนั้นน่าจะเกี่ยวข้องกับ executive function ของสมองดังจะเห็นได้จากผลการทดสอบ WASI® นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักทั้งสองกลุ่มจะมีระดับของความกระตือรือร้นต่ำกว่าอาสาสมัครอีกด้วย ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง PHT กับ VPA แล้ว VPA น่าจะเป็น drug of choice ในกรณีที่เชาวน์ปัญญาเป็นเรื่องที่ต้องให้ความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก และควรจะมีการศึกษาต่อไปเพื่อขยายผลเพิ่มเติมจากการศึกษานี้

ภาควิชา.....เภสัชวิทยา.....	ลายมือชื่อนิสิต..... <i>สมร กิ่งเพชร</i>
สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... <i>สุวิทย์</i>
ปีการศึกษา 2548.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... <i>เทว ชินวาลัญช์</i>

# #4676565533 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: COGNITION / MOOD / EPILEPSY / PHENYTOIN / SODIUM VALPROATE

THANAKORN SIRISAMUT: EFFECTS OF PHENYTOIN AND SODIUM VALPROATE ON COGNITION AND MOOD IN THAI EPILEPTIC PATIENTS. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. MAYUREE TANTISIRA, Ph.D., THESIS COADVISOR: Col. YOTIN CHINVARUN, M.D., Ph.D., 137 pp. ISBN 974-14-3805 -2.

To evaluate the effects of phenytoin (PHT) and sodium valproate (VPA) as monotherapy on cognitive function of Thai epileptic patients, Stroop Color Word Test (SCWT) and Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI<sup>®</sup>) were used to examine neuropsychological status. In addition, mood status and adverse events was evaluated by Profiles of Mood States (POMS<sup>®</sup>) and Adverse Event Profile (AEP), respectively. Eligible patients were recruited from Neurology Clinic, Pramongkutklao Hospital. They consisted of 2 groups of 15 patients in each, and received either PHT or VPA. Fifteen of age and sex matched normal volunteers were recruited by similar criteria. A Battery of tests was administered to the study population for 3 times with 1 month interval. No significant difference was noted in clinical features of the three groups of subjects except the level of education. SCWT revealed no difference in score of attention performance. Another cognitive domain that was not significantly affected by the administration of PHT and VPA is verbal knowledge reflected by Verbal Intelligence Quotients (VIQ) in WASI<sup>®</sup>. Unlike VPA, cognitive deficit seen as poorer performance on performance Intelligence Quotients (PIQ), Full Scale Intelligence Quotients-4 (FSIQ-4), and Full Scale Intelligence Quotients-2 (FSIQ-2) than those of normal volunteers were found in PHT group. Among six dimensions of mood measured, vigor is the only dimension that PHT and VPA groups were significantly different from normal volunteers. No significant difference was found on adverse events. Based on the results obtained, it is apparent that cognitive functioning of Thai epileptic patients was adversely affected by PHT but not VPA. While attention and verbal knowledge were unaffected, significant deficit seem to involve executive function of the brain as indicated by WASI<sup>®</sup>. In addition, vigor is the only domain of mood that showed discrepancy between epileptic patients and normal volunteers. Therefore, in comparison to PHT, VPA should be the drug of choice if cognitive functioning is a major concern. Further studies are needed to elaborate the results observed.

Department.....Pharmacology.....

Student's signature.....*Thanakorn Sirisamut*.....

Field of study... Pharmacology.....

Advisor's signature.....*Mayuree Tantisira*.....

Academic year 2005.....

Co-advisor's signature.....*Yotin Chinvarun*.....

## ACKNOWLEDGEMENT

My thesis would have not been completed without support and encouragement from many people. I am indebted to my advisor, Associate Professor Mayuree Tantisira, and my co-advisor, Col. Dr. Yotin Chinvarun for their kindness, valuable advice, dedication and patient throughout my study. My appreciation is also extended to all members of Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and members of Neurology Clinic, especially Lt.Col. Wanee Pongsuwan at Pramongkutkloa Hospital for their kind help and encouragement.

I am grateful to Professor Kimford J. Meador for his kind suggestion, advices and providing me accessibility to the psychological test used in the present study. In addition, I would like to thank Dr. Jayanthorn Patumanond, Faculty of Medicine, Chiang-Mai University for his guidance on epidemiological concept, Ms Uraiwan Silpasupagornwong and Ms. Premjit Suttipoom for their assistance in recruitment of healthy volunteers.

I would like to thank Clinical Professor Piyasakol Sakolsatayadorn, Dean of the Faculty of Medicine-Siriraj Hospital, Associate Professor Siripong Swasdimongkol, Deputy Dean of the Faculty of Medicine-Siriraj Hospital, Ms Urai Nunpakdee, A former Director of Pharmacy Department, and Ms. Wimon Anansakunwatt, Deputy Director Academic Affairs of Pharmacy Department for allowing me leaved of absence, spiritual support and encouragement.

Financial support from the Graduate School, Chulalongkorn University as well as kind cooperation of epileptic patients and healthy volunteers are deeply appreciated

My appreciation is also extended to the thesis committee; Associate Professor Pol.Lt.Col. Somsong Lawanprasert, Assistant Professor Dr. Rungsan Chaisewikul, for their critical evaluation and helpful suggestions. Moreover, I appreciated for Assistant Professor. Supakit Wongwiwatthanakit for his valuable advice, critical evaluation on the concept of Statistical analyses, and Research Methodology.

Last but not least, I would like to thank my family for their encouragement, love and caring which make everything possible.

## CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xi
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xii
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITURATURES.....	4
Epilepsy.....	4
Epilepsy therapy.....	7
Pharmacology of phenytoin.....	9
Pharmacology of valproic acid.....	17
Neuropsychology, cognition, and their assessment .....	24
Epilepsy and neuropsychological effects.....	31
Antiepileptic drugs and neuropsychological effects.....	39
III  MATERIALS AND METHODS.....	44
IV  RESULTS.....	79
V   DISCUSSION AND CONCLUSION... ..	101
REFERENCES.....	106
APPENDICES.....	117
VITAE.....	137

## LIST OF TABLES

Table	Page
1 The International League Against Epilepsy (ILAE) classification of seizure type.....	5
2 Common mechanisms of antiepileptic drugs.....	7
3 Efficacy of antiepileptic drugs for common seizure types.....	8
4 Appropriate sampling time of phenytoin.....	14
5 The top five memory problems of epileptic and non-epileptic patients.....	32
6 Domains of cognitive functioning affected by epilepsy .....	33
7 Type of epilepsies, their cognitive impairment pattern, and long-term cognitive outcome.....	37
8 Study design.....	51
9 Orientation test .....	53
10 Registration test .....	54
11 Attention test .....	54
12 Calculation test .....	55
13 Language test.....	56
14 Recall test.....	57
15 AUDIT test.....	59
16 Word card of Stroop test.....	61



Table	Page
17 Color card of Stroop test.....	62
18 Color-Word card of Stroop test.....	63
19 POMS <sup>®</sup> test form.....	72
20 Adverse Events Profile .....	77
21 Subject characteristics.....	85
22 Stroop Color Word Test: Word score of subject in 3 different groups.....	87
23 Number of subjects failed in word reading of Stroop Color Word Test.....	87
24 Stroop Color Word Test: Color score of subject in 3 different groups.....	88
25 Number of subjects failed in color reading of Stroop Color Word Test.....	88
26 Stroop Color Word Test: Color Word score of subject in 3 different groups.....	89
27 Number of subjects failed in color-word reading of Stroop Color Word Test.....	89
28 Stroop Color Word Test: Interference score of subject in 3 different groups.....	90
29 WASI <sup>®</sup> test: <i>T</i> score of Vocabulary test in 3 different groups.....	90
30 WASI <sup>®</sup> test: <i>T</i> score of Block design test in 3 different groups .....	91
31 WASI <sup>®</sup> test: <i>T</i> score of Similarities test in 3 different groups.....	91
32 WASI <sup>®</sup> test: <i>T</i> score of Matrix reasoning test in 3 different groups.....	92

Table	Page
33 WASI <sup>®</sup> test: VIQ score of subject in 3 different groups .....	92
34 WASI <sup>®</sup> test: PIQ score of subject in 3 different groups .....	93
35 WASI <sup>®</sup> test: FSIQ-4 score of subject in 3 different groups .....	93
36 WASI <sup>®</sup> test: FSIQ-2 score of subject in 3 different groups .....	94
37 POMS <sup>®</sup> test: Tension score of subject in 3 different groups.....	94
38 POMS <sup>®</sup> test: Depression score of subject in 3 different groups .....	95
39 POMS <sup>®</sup> test: Anxiety score of subject in 3 different groups .....	95
40 POMS <sup>®</sup> test: Confusion score of subject in 3 different groups .....	96
41 POMS <sup>®</sup> test: Fatigue score of subject in 3 different groups .....	96
42 POMS <sup>®</sup> test: Vigor score of subject in 3 different groups .....	97
43 POMS <sup>®</sup> test: TMD score of subject in 3 different groups .....	97
44 AEP: AEP results of subject in 3 different groups .....	98
45 Results of AEP sub-items of subject in 3 different groups.....	99

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Chemical structure of phenytoin.....	9
2 The metabolic pathways of phenytoin.....	12
3 Chemical structure of valproic acid .....	17
4 Phase I metabolic pathway of valproic acid.....	19
5 Phase I and Phase II metabolic pathway of valproic acid.....	21
6 Drawing test sample.....	58
7 Stroop calculation form.....	64
8 Cover of WASI <sup>®</sup> recording form.....	65
9 Vocabulary recording form.....	66
10 Block design recording form .....	68
11 Similarities recording form.....	69
12 Similarities and Matrix reasoning recording form.....	70
13 Behavioral observations recording form .....	71
14 POMS <sup>®</sup> standard scoring grid.....	76

## LIST OF ABBREVIATIONS

2,3'-diene-VPA	2-[1'-propenyl]-2-pentenoic acid
2,4-diene-VPA	2- <i>n</i> -propyl-2,4-pentadienoic acid
2-ene-VPA	2- <i>n</i> -propyl-2-pentenoic acid
2-PGA	2- <i>n</i> -propylglutaric acid
2-PSA	2- <i>n</i> -propylsuccinic acid
3-ene-VPA	2- <i>n</i> -propyl-3-pentanoic acid
3-keto-VPA	2- <i>n</i> -propyl-3-oxopentanoic acid
3-OH-VPA	2- <i>n</i> -propyl-3-hydroxypentanoic acid
4-ene-VPA	2- <i>n</i> -propyl-4-pentenoic acid
4-keto-VPA	2- <i>n</i> -propyl-4-oxopentanoic acid
4-OH-VPA	2- <i>n</i> -propyl-4-hydroxypentanoic acid
5-OH-VPA	2- <i>n</i> -propyl-5-hydroxypentanoic acid
5-HT	5-hydroxytryptamine, serotonin
α	alpha
β	beta
γ	gamma
ω	omega
%	percent
AchE	acetylcholine esterase
AEDs	antiepileptic drugs
AEP	adverse event profile
AEs	adverse events
Alb	albumin
ALT (SGPT)	aspartate aminotransferase (serum glutamate pyruvate transaminase)
A.O.	Arene Oxidase
AST (SGOT)	alanine aminotransferase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase)
ATL	anterior temporal lobectomy
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
Bas	basophile
BD	block design
BUN	blood urea nitrogen
CBC	complete blood count
CBZ	carbamazepine
CNS	central nervous system
Cr	creatinine (serum)
CSF	cerebrospinal fluid
CYP 450	cytochrome P 450
dL	deciliter
EEG	electroencephalography
E.H.	Epoxide Hydrolase
Eos	eosinophil

FBM	felbamate
FFA	free fatty acid
FSIQ-2	Full Scale Intelligence Quotient-2 subtests
FSIQ-4	Full Scale Intelligence Quotient-4 subtests
g	gram
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GABA-T	Gamma-aminobutyric acid transaminase
GBP	gabapentin
Glu	Glucuronic acid
GTCS	generalized tonic clonic seizure
GS	glutathione
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
hr	hour
HRQL	Health Related Quality of Life
IgA	immunoglobulin A
IgG	immunoglobulin G
ILAE	International League Against Epilepsy
IM	intramuscular
IQ	Intelligence Quotient
IV	intravenous
JME	juvenile myoclonic epilepsy
kg	kilogram
L	liter
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome
LTG	lamotrigine
Lym	lymphocyte
mcg	microgram
MES	maximal electroshock
mg	milligram
m-HPPH	<i>meta</i> hydroxyphenyl phenylhydantoin
Mono	monocyte
MR	matrix reasoning
N/A	not available
NAC	<i>N</i> -acetyl cysteine
Neu	neutrophil
OH	hydroxy
PB	phenobarbital
pH	Power of hydrogen
p-HPPH	<i>para</i> hydroxyphenyl phenylhydantoin
PHT	phenytoin

PIQ	Performance Intelligence Quoteint
POMS	Profiles of Mood States
PTZ	pentylenetetrazol
QoL	Quality of Life
RBC	red blood cell
S	similarities
SCWT	Stroop color word test
S.D.	Standard Deviation
Sp.gr.	specific gravity
SV	sodium valproate
TGB	tiagabine
TLE	temporal lobe epilepsy
TMD	Total Mood Disturbance
TMSE	Thai Mental Status Examination
TPM	topiramate
U	unit
USFDA	The United States Food and Drug Administration
V	verbal
Vd	volume of distribution
VGB	vigabatrin
VIQ	Verbal Intelligence Quotient
VPA	valproic acid
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale, 3 <sup>rd</sup> Edition (WAIS-III)
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
WBC	White Blood Cell
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organization
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WMS-III	Wechsler Memory Scale, 3 <sup>rd</sup> Edition