

Nghiên cứu mối liên quan của thuốc kháng động kinh phenobarbital đến sa sút trí tuệ trên bệnh nhân động kinh cơn lớn vô căn người trưởng thành

Study of phenobarbital drug related to dementia in adults with idiopathic grand mal seizure

Nguyễn Văn Hương, Lê Thế Phi

Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của thuốc phenobarbital đến sa sút trí tuệ trên bệnh nhân động kinh ở người trưởng thành. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu bằng phương pháp mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng trên 100 bệnh nhân động kinh cơn lớn ở người trưởng thành. Các bệnh nhân được chia làm hai nhóm: Nhóm 1 là các bệnh nhân sử dụng phenobarbital tại tuyến y tế địa phương theo Chương trình Quốc gia, nhóm 2 là các bệnh nhân sử dụng thuốc kháng động kinh khác lấy tại Bệnh viện Bạch Mai. Mỗi bệnh nhân được thăm khám lâm sàng và làm các trắc nghiệm thần kinh tâm lý để đánh giá tình trạng sa sút trí tuệ. Sau đó, so sánh kết quả thu được từ hai nhóm. **Kết quả:** Tỷ lệ sa sút trí tuệ trên bệnh nhân dùng phenobarbital là 36% cao hơn 4,13 lần so với các nhóm thuốc kháng động kinh khác có ý nghĩa thống kê $p=0,0243$ (OR = 4,13, CI: 1,47 - 11,56). Sa sút trí tuệ tập trung chủ yếu trong nhóm tuổi 18 - 40 tuổi chiếm hơn 90%. Sa sút trí tuệ ở nhóm dùng phenobarbital chủ yếu tập trung ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi chiếm 61,1%. Ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi, tỷ lệ sa sút trí tuệ trên những bệnh nhân dùng phenobarbital cao hơn 9,036 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê (với $p=0,01$, OR = 9,036, CI: 2,18 - 37,5). Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm: Ở nhóm dùng phenobarbital sa sút trí tuệ chiếm 43,8% và cao hơn 5,02 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê $p=0,002$ (OR = 5,02, CI: 1,73 - 14,61). **Kết luận:** Sa sút trí tuệ gặp trên nhóm bệnh sử dụng phenobarbital là 36% và cao gấp 4,13 lần so với các nhóm thuốc khác. Trong đó, sa sút trí tuệ tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi khởi phát dưới 6 tuổi và ở nhóm tuổi này bệnh nhân dùng phenobarbital có tỷ lệ sa sút trí tuệ cao gấp hơn 9 lần so với nhóm thuốc kháng động kinh khác. Thời gian mắc bệnh trên 5 năm ở nhóm dùng phenobarbital có tỷ lệ sa sút trí tuệ cao gấp 5 lần so với nhóm thuốc kháng động kinh khác.

Từ khóa: Động kinh, sa sút trí tuệ, phenobarbital.

Summary

Objective: To assess the relation of phenobarbital drug to dementia in adult with grand mal seizure. **Subject and method:** Cross-sectional descriptive study in 100 adults with epileptic grand mal seizures. The patients were divided into two groups: Group 1 was the patient who used phenobarbital at the local health service under the National Program; group 2 was those who received other anti-epileptic drugs taken at the Bach Mai Hospital. Each patient was examined for clinical and psychological tests to assess dementia. **Result:** The rate of dementia in patients taking phenobarbital was 36%, which 4.13 times

Ngày nhận bài: 14/12/2018, ngày chấp nhận đăng: 25/12/2018

Người phản hồi: Nguyễn Văn Hương, Email: vanhuong73@hotmail.com - Trường Đại học Y Hà Nội

higher than that of other anti-epileptic drugs ($p=0.0243$) (OR = 4.13, CI: 1.47 - 11.56). Dementia was mainly concentrated in the age group of 18 - 40 years old with more than 90%. In the phenobarbital group, dementia was mainly seen in the patients having age of onset under 6 years old, accounting for 61.1%, which was 9.036 times higher than that of the other anti-epileptic drugs ($p=0.01$, OR = 9.036, CI: 18 - 37.5). In patients with the disease duration over 5 years, dementia accounted for 43.8% in the phenobarbital group, 5.02 times higher than that in the other group ($p=0.002$, OR = 5.02, CI: 1.73 - 14.61). *Conclusion:* Dementia was 36% in patients taking phenobarbital and was 4.13 times higher than in other anti-epileptic drugs. Dementia was predominantly in the age onset group of less than 6 years of age, and also in this group, patients with phenobarbital had a higher incidence of dementia, 9 times higher than those in the other anti-epileptic drugs. Duration of disease over 5 years in the group of phenobarbital was 5 times higher rate of dementia than other anti-epileptic drugs.

Keywords: Epilepsy, dementia, phenobarbital.

1. Đặt vấn đề

Bệnh động kinh xuất phát từ tổn thương ở não, gây hậu quả là cơn động kinh và có thể gây tổn thương chức năng nhận thức [1], [2]. Các rối loạn nhận thức là hội chứng ở vỏ não gồm trí nhớ, tư duy, định hướng, sự hiểu biết, tính toán, khả năng học tập, ngôn ngữ và sự phán đoán [2], [4]. Các rối loạn nhận thức tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh và người bệnh có thể bị phụ thuộc vào người thân một phần hay toàn bộ do đó ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của bệnh nhân [5], [6]. Nghiên cứu rối loạn nhận thức trên thế giới cho thấy có liên quan đến các bệnh như Alzheimer, sa sút trí tuệ do mạch máu và các loại sa sút trí tuệ khác. Những năm gần đây đã có một số nghiên cứu về rối loạn nhận thức trên bệnh nhân động kinh đã được công bố cả trong và ngoài nước [7], [8], [9], [10] cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn nhận thức giữa các nhóm thuốc kháng động kinh khác nhau. Nghiên cứu của O'Leary DS và cộng sự (1998) [7] đã mô tả mối liên quan về sinh bệnh học giữa sa sút trí tuệ và động kinh. Nghiên cứu của Meador KJ, Loring DW (2005) [8] cho thấy, suy giảm nhận thức trên bệnh nhân động kinh có sự khác biệt tùy theo thể động kinh, tần suất cơn động kinh, tuổi khởi phát, thời gian mắc bệnh và việc có sử dụng phenobarbital hay không. Nghiên cứu của Hồ Anh Thủy (2011) [1] cũng cho thấy, suy giảm nhận thức giảm rõ rệt ở nhóm bệnh nhân sử dụng phenobarbital. Ở Việt Nam, hiện nay, động kinh toàn thể cơn lớn chiếm tỷ lệ cao, gặp ở mọi lứa tuổi, gây tâm lý lo lắng và sợ hãi lên người bệnh và gia đình, cơn còn có thể gây

mất ý thức, nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân. Các thuốc hiện nay đang được sử dụng gồm hai nhóm là thuốc kháng động kinh cổ điển có ưu điểm giá rẻ, hoạt phổ rộng nhưng nhiều tác dụng không mong muốn và thuốc kháng động kinh thế hệ mới có hoạt phổ không rộng, ít tác dụng không mong muốn nhưng giá thành cao. Trong đó, có phenobarbital là thuốc kháng động kinh cổ điển giá thành rẻ, sử dụng phổ biến theo Chương trình Mục tiêu Quốc gia. Thuốc gây nhiều tác dụng không mong muốn: Chậm chạp, an thần, ảnh hưởng đến nhận thức. Hiện ở Việt Nam chưa nhiều nghiên cứu về lĩnh vực này. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: *Đánh giá ảnh hưởng của thuốc phenobarbital đến sa sút trí tuệ trên bệnh nhân động kinh cơn lớn ở người trưởng thành.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định động kinh cơn lớn vô căn (cơn co cứng - co giật: Tonic-clonic) theo tiêu chuẩn ILEA. Các bệnh nhân đều có tuổi từ 18 trở lên. Loại trừ các trường hợp bệnh nhân bị động kinh mắc một số bệnh liên quan đến vấn đề sa sút trí tuệ trước đó và những bệnh lý tổn thương não khác:

Tất cả các bệnh nhân đều được chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não để loại trừ các nguyên nhân thực tổn ở não.

Tiến hành khám lâm sàng để loại trừ các bệnh liên quan đến sa sút trí tuệ trước đó như: Bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do mạch máu, các bệnh lý tâm thần, bệnh mù chữ, khiếm thị hoặc khiếm thính.

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chia làm hai nhóm:

Nhóm 1: Gồm 50 người là các bệnh nhân điều trị bằng phenobarbital theo Chương trình Mục tiêu Quốc gia tại Bệnh viện Tâm thần tỉnh Thanh Hóa. Với liều dùng phenobarbital (gardenal): Tất cả 50 bệnh nhân đều có liều dùng theo chương trình 2 viên loại 100mg (200mg/ ngày).

Nhóm 2: Gồm 50 người là các bệnh nhân sử dụng thuốc kháng động kinh khác: Valproat acid, phenytoin, carbamazepine tại Khoa Thần kinh - Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Phương pháp

Phương pháp mô tả cắt ngang, có so sánh đối chứng. Là phương pháp nghiên cứu hồi cứu với nguồn thông tin từ bệnh nhân, những người thân và gia đình bệnh nhân. Mẫu nghiên cứu có 100 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

Các bệnh nhân của 2 nhóm sẽ được khám lâm sàng về thần kinh tâm thần. Ngoài ra, đối tượng nghiên cứu sẽ được làm trắc nghiệm thần kinh tâm lý để đánh giá suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ

của quốc tế đã được Bệnh viện Lão khoa Trung ương chuẩn hóa theo bộ câu hỏi năm 2009 [4]. Để tránh hiện tượng rối loạn nhận thức và hoang hôn sau cơn động kinh, tình trạng nhận thức bệnh nhân được đánh giá sau cơn động kinh ít nhất 72 giờ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ dựa theo Sách Thống kê Chẩn đoán các bệnh tâm thần của Hiệp hội Tâm thần học Mỹ mới thay đổi (DSM- V) [4].

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu thu thập được nhập thông tin vào máy tính, sau đó được phân tích bằng phần mềm SPSS 15.0 và phần mềm STATA 8.0. So sánh các tỷ lệ dụng trắc nghiệm χ^2 , trong trường hợp số lượng trong từng ô nhỏ hơn 5, trắc nghiệm Fisher được sử dụng thay thế.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đối tượng tham gia được giải thích về mục đích, nội dung, phương pháp nghiên cứu, tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu... Thông tin cá nhân sẽ được mã hóa và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

3. Kết quả

Bảng 1. Mối liên quan giữa phenobarbital với sa sút trí tuệ

	Nhóm sử dụng phenobarbital		Nhóm kháng động kinh khác		p, OR
	n = 50	Tỷ lệ %	n = 50	Tỷ lệ %	
Sa sút trí tuệ	18	36,0	6	12,0	p=0,0243, OR = 4,13, 95% CI: 1,47 - 11,56
Không sa sút trí tuệ	32	67,0	44	88,0	

Nhận xét: Trong số các bệnh nhân mắc sa sút trí tuệ, nhóm dùng phenobarbital có 18/50 bệnh nhân (36%), cao gấp 4,13 lần so với nhóm dùng thuốc khác với 6/50 bệnh nhân (12%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR = 4,13, CI: 1,47 - 11,56, p=0,0243).

Bảng 2. Liên quan giữa sa sút trí tuệ với thuốc kháng động kinh theo tuổi

Nhóm tuổi	Phenobarbital (n, %)				Thuốc khác (n, %)			
	18 - 40	41 - 60	> 60	Tổng	18 - 40	41 - 60	> 60	Tổng
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sa sút trí tuệ	16 (48,5)	2 (14,3)	0 (0)	18 (16)	5 (13,2)	1 (12,5)	0 (0)	6 (12)
Không sa sút trí tuệ	17 (51,5)	12 (85,7)	3 (100)	32 (64)	33 (86,8)	7 (87,5)	4 (100)	44 (84)
Tổng	33 (100)	14 (100)	3 (100)	50	38 (100)	8 (100)	4 (100)	50
OR	OR = 6,21, 95% CI: 1,94 - 19,86, p=0,01							

Nhận xét: Sa sút trí tuệ tập trung chủ yếu trong nhóm tuổi 18 - 40 tuổi với 21 bệnh nhân. Trong đó, nhóm dùng phenobarbital có 16/33 bệnh nhân (48,5%), gấp 5 lần nhóm dùng thuốc khác 5/33 bệnh nhân (13,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với OR = 6,21, 95% CI: 1,94 - 19,86, p=0,01).

Bảng 3. Liên quan giữa sa sút trí tuệ với tuổi khởi phát

Nhóm tuổi	Phenobarbital (n, %)				Thuốc khác (n, %)			
	< 6 tuổi	6 - 17 tuổi	≥ 18 tuổi	Tổng	< 6 tuổi	6 - 17 tuổi	≥ 18 tuổi	Tổng
Sa sút trí tuệ	11 (61,1)	6 (31,6)	1 (7,7)	18 (36)	4 (14,8)	2 (11,1)	0 (0)	6 (12)
Không sa sút trí tuệ	7 (38,9)	13 (68,4)	12 (92,3)	32 (64)	23 (85,2)	16 (88,9)	5 (100)	44 (88)
Tổng	18 (100)	19 (100)	13 (100)	50	27 (100)	18 (100)	5 (100)	50
OR	p=0,01, OR = 9,036, 95% CI: 2,18 - 37,5							

Nhận xét: Sa sút trí tuệ ở nhóm dùng phenobarbital chủ yếu tập trung ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi chiếm 61,1%. Tuổi khởi phát từ 6 đến 17 tuổi chiếm 31,6%. Chỉ có 1 bệnh nhân sa sút trí tuệ ở nhóm tuổi khởi phát từ 18 tuổi trở lên. Ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi, tỷ lệ sa sút trí tuệ trên những bệnh nhân dùng phenobarbital gấp 9,036 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê (với p=0,01, OR = 9,036, CI: 2,18 - 37,5).

Bảng 4. Liên quan giữa sa sút trí tuệ với thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh	Phenobarbital (n, %)				Thuốc khác (n, %)			
	≥ 5 năm	1 - 5 năm	< 1 năm	Tổng	≥ 5 năm	1 - 5 năm	< 1 năm	Tổng
Sa sút trí tuệ	17 (43,8)	0 (0)	1 (16,7)	18 (36)	6 (13,3)	0 (0)	0 (0)	6 (12)
Nhóm khác	22 (56,4)	5 (100)	5 (83,3)	32 (64)	39 (86,7)	1 (100)	4 (100)	44 (88)
Tổng	39 (100)	5 (100)	6 (100)	50	45 (100)	1 (100)	4 (100)	50
OR	p=0,002, OR = 5,02, 95%CI: 1,73 - 14,61,							

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm: Ở nhóm dùng phenobarbital sa sút trí tuệ có 17/39 bệnh nhân (43,8%), cao gấp 5,02 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê (OR = 5,02, 95% CI: 1,73 - 14,61, p=0,002). Không có bệnh nhân nào mắc sa sút trí tuệ trong nhóm có thời gian mắc bệnh từ một đến 5 năm.

4. Bàn luận

Tác dụng điều trị động kinh đối với chức năng nhận thức và sa sút trí tuệ vẫn còn khó hiểu và vẫn còn đang gây tranh cãi ở một mức độ nhất định mặc dù đã có nhiều nghiên cứu được tiến hành [2], [5], [8]. Tuy nhiên, những năm gần đây đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra việc lựa chọn thuốc kháng động kinh cho từng lứa tuổi, từng trường hợp bệnh có ảnh hưởng rất lớn đến cải thiện hay làm nặng thêm

tình trạng rối loạn nhận thức và sa sút trí tuệ [7], [10]. Các nghiên cứu của Ortinski P, Meador KJ (2004) và cộng sự [9] đã chỉ ra rằng, thuốc kháng động kinh có tác dụng làm giảm tần suất cơn và làm hạn chế tổn thương não, từ đó một phần làm cải thiện về mặt nhận thức. Cũng có nhà nghiên cứu cho rằng, thuốc kháng động kinh có tính chất hướng thần như bacbiturat, clonazepam có thể gây ảnh hưởng làm suy giảm khả năng nhận thức [9], và làm tê liệt sự tập trung và trí nhớ thậm chí với liều thấp đặc biệt ở trẻ nhỏ dưới 6 tuổi. Một số nghiên cứu về mặt dược lý [7], [9] của nhóm thuốc kháng động kinh cổ điển lên rối loạn chức năng nhận thức cho rằng điều này có thể liên quan đến mức thuốc trong huyết thanh hoặc tình trạng thiếu folate trong dẫn xuất một số thuốc thuốc chống co giật. Trường hợp này sau khi bổ sung folate có thể dẫn đến hoạt

động nhận thức được cải thiện, ngoài ra các tác giả còn nhận thấy thuốc chống động kinh liên quan đến tình trạng thiếu sinh tố B gây ra tình trạng thiếu hụt hoạt động rời rạc trong phân tích không gian thị giác, tốc độ vận động thị giác và khả năng trừu tượng hóa ngôn ngữ. Nó sẽ được cải thiện bằng sự bổ sung sinh tố B. Cũng có nghiên cứu cho thấy thuốc phenobarbital là nguyên nhân gây ra tình trạng sa sút trí nhớ cụ thể hầu hết được đánh dấu là trí nhớ hình (45,3%) và cũng có thể có những ảnh hưởng có hại đối với tốc độ vận động thị giác (32,7%) (Meador KJ, Gevins A et al - 2004) [6] từ đó làm tăng tỷ lệ bệnh nhân bị sa sút trí tuệ trên bệnh nhân động kinh 38%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số các bệnh nhân mắc sa sút trí tuệ, nhóm dùng phenobarbital có 18/50 bệnh nhân (36%), cao gấp 4,13 lần so với nhóm dùng thuốc khác với 6/50 bệnh nhân (12%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Donati F và cộng sự 2005 [2] khi so sánh ảnh hưởng các thuốc kháng động kinh cổ điển đến sa sút trí tuệ giữa ba nhóm thuốc phenobarbital, phenytoin và valproate ở người trưởng thành đã nhận thấy về mặt sa sút trí tuệ ở nhóm sử dụng phenobarbital mức độ nặng hơn gấp 2,3 lần so với hai nhóm còn lại. Sự khác biệt này được tác giả cho rằng có lẽ phenobarbital có tính an thần ức chế sự hoạt động của các tế bào thần kinh dần dần gây ra ức chế sự hình thành các kỹ năng nhận thức khi sử dụng trong thời gian dài với tình trạng bệnh nhân chưa hoàn thiện về mặt nhận thức như nhóm bệnh nhân động kinh dưới 6 tuổi. Từ đó, tác giả khuyến cáo việc dùng phenobarbital cho đối tượng động kinh dưới 6 tuổi nên được cân nhắc kỹ lưỡng và hạn chế sử dụng phenobarbital cho nhóm động kinh trẻ em. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi đó là trong các nhóm tuổi khởi phát thì sa sút trí tuệ ở nhóm dùng phenobarbital chủ yếu tập trung ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi chiếm 61,1%. Tuổi khởi phát từ 6 đến 17 tuổi chiếm 31,6%. Chỉ có 1 bệnh nhân sa sút trí tuệ ở nhóm tuổi khởi phát từ 18 tuổi trở lên. Ở nhóm có tuổi khởi phát dưới 6 tuổi, tỉ lệ sa sút trí tuệ trên những bệnh nhân dùng phenobarbital gấp 9,036 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê. Và trong nghiên cứu này chúng

tôi cũng nhận thấy thời gian mắc bệnh kéo dài cũng là một trong những yếu tố liên quan đến sa sút trí tuệ ở bệnh nhân động kinh. Cụ thể nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm: Ở nhóm dùng phenobarbital thì sa sút trí tuệ có 17/39 bệnh nhân (43,8%), cao gấp 5,02 lần nhóm dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy, khi dùng nhóm thuốc phenobarbital kéo dài cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến chức năng nhận thức và sa sút trí tuệ. Kết quả này phù hợp với nhiều tác giả trong và ngoài nước [5], [6], [10]. Cụ thể một nghiên cứu gần đây ở Việt Nam [1] khi so sánh nhóm bệnh nhân động kinh sử dụng phenobarbital và nhóm bệnh nhân động kinh sử dụng các nhóm thuốc khác, tác giả cho thấy ở nhóm bệnh nhân có sử dụng phenobarbital tỷ lệ bệnh nhân sa sút trí tuệ cao hơn so với nhóm thuốc kháng động kinh khác có ý nghĩa thống kê. Trên cơ sở đó, trong thực hành lâm sàng, việc lựa chọn thuốc kháng động kinh vừa phù hợp với điều kiện kinh tế của từng khu vực vừa đảm bảo đúng và ít ảnh hưởng đến chức năng nhận thức và các tác dụng phụ khác là vấn đề cần được xem xét để mang đến lợi ích cho người bệnh và xã hội.

5. Kết luận

Sa sút trí tuệ gặp trên nhóm bệnh nhân động kinh cơn lớn sử dụng phenobarbital là 36% và cao gấp 4,13 lần so với các nhóm thuốc khác. Trong đó, sa sút trí tuệ tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi khởi phát dưới 6 tuổi (61,1%) và ở nhóm tuổi này bệnh nhân dùng phenobarbital có tỷ lệ sa sút trí tuệ cao gấp hơn 9 lần so với nhóm thuốc khác. Thời gian mắc bệnh trên 5 năm ở nhóm dùng phenobarbital có tỷ lệ sa sút trí tuệ cao gấp 5 lần so với nhóm thuốc khác.

Tài liệu tham khảo

1. Hồ Anh Thủy (2011) *Nghiên cứu một số đặc điểm về rối loạn nhận thức trên bệnh nhân động kinh ở người trưởng thành được điều trị bằng phenobarbital*. Luận văn tốt Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Donati F, Gobbi G, Campistol J et al (2007) *The cognitive effects of phenytoin versus phenobarbital*

- or valproate in newly diagnosed children with partial seizures.* Seizure 16: 670-679.
3. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG et al (2009) *Phenobarbital for febrile seizures - effects on intelligence and on seizure recurrence.* N Engl J Med, 322: 364-369.
 4. American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM- IV-TR, 4th ed, Washington.
 5. Gomer B, Wagner K, Frings L et al (2007) *The influence of antiepileptic drugs on cognition: A comparison of phenobarbital with topiramate.* Epilepsy Behav 10: 486-494.
 6. Meador KJ, Gevins A, Loring DW et al (2007) *Neuropsychological and neurophysiologic effects of phenobarbital and levetiracetam.* Neurology 69: 2076-2084.
 7. Meador KJ, Loring DW, Moore EE et al (2005) *Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults.* Neurology 45: 1494-1499.
 8. O'Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC et al (2009) *Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in adults.* J Nerv Ment Dis 17: 624-629.
 9. Ortinski P, Meador KJ (2004) *Cognitive side effects of antiepileptic drugs.* Epilepsy Behav 5(1): 60-65.
 10. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS et al (2002) *Effects of phenobarbital and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers.* Epilepsia 43: 482-490.