

مقایسه اثرات نیترازپام و ACTH در درمان اسپاسم شیرخواران

دکتر محمد مهدی تقدیری^۱

خلاصه

سابقه و هدف: در میان انواع مختلف سندرم‌های اپی‌لپتیک، اسپاسم شیرخواران (*In fantile spasm*) یکی از بدخیم‌ترین انواع آن می‌باشد که اثرات سوء ترمیم ناپذیری بر مغز کودک اعمال می‌نماید. بدیهی است هر چه مدت اسپاسم شیرخواران بیشتر باشد، نتایج مخرب آن هم وخیم‌تر و شدیدتر خواهد بود. در حال حاضر برای درمان این بیماری از داروهایی نظیر ACTH، پردنیزولون، والپروات سدیم و بنزودیازپین‌ها استفاده می‌شود که هر یک عوارض خاص خود را دارند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه آینده‌نگر که به صورت تصادفی و دوسوکور صورت گرفت، ۶۰ کودک ۲ تا ۲۴ ماهه مبتلا به اسپاسم شیرخواران که به درمانگاه اعصاب بیمارستان مفید تهران در فاصله سالهای ۷۹-۱۳۷۷ مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران دو داروی نیترازپام (*Nitrazepam*) (N.Z.P) و آدرنوکورتیکوتروپین هورمون (*ACTH*) مورد مقایسه قرار گرفتند. بیماران بطور تصادفی به دو گروه N.Z.P و ACTH تقسیم شدند. در گروه اول، N.Z.P به مقدار ۱-۰/۵ mg/kg/24h در سه وعده همراه با غذا و در گروه دوم، ACTH به مقدار ۴۰ واحد در ۲۴ ساعت و در یک وعده بطور تریق عضلانی تجویز شد. بیماران در پایان هفته‌های دوم، چهارم و ششم درمان برطبق جداول مربوطه از نظر قطع یا کاهش تشنج و بروز عوارض دارویی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در پایان هفته ششم در ۶۳٪ افراد گروه N.Z.P و ۳۰٪ افراد گروه ACTH قطع کامل تشنج گزارش شد. ملاحظه می‌شود N.Z.P به طور معنی‌داری از ACTH مؤثرتر بوده است ($p < 0/05$). این در حالیست که کاهش نسبی پس از ۶ هفته در گروه N.Z.P ۲۱٪ و در گروه ACTH ۵۳٪ بوده است که اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. اصلاح کامل EEG در ۴۷٪ افراد گروه N.Z.P و ۳۰٪ افراد گروه ACTH دیده شد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتایج نشان می‌دهد نیترازپام (N.Z.P) در مقایسه با ACTH از عوارض کمتر و قیمت پایین‌تری برخوردار است. پس می‌توان از آن بعنوان درمان خط اول در اسپاسم شیرخواران سود جست.

واژگان کلیدی: اسپاسم شیرخواران، صرع، نیترازپام، ACTH

مقدمه

می‌شود و در آن نوزاد از نمو و تکامل طبیعی برخوردار است و پیش‌آگهی خوبی دارد نیز توصیف شده است (۲). هیپوگلیسمی نوزادی در ۱۸٪ موارد تشنج دیده می‌شود (۴). درقیه شیرخواران توپروزاسکلروزیس (TS) یکی از فاکتورهای اتیولوژیک مهم به شمار می‌رود که در CT اسکن مغزی نیز در ۲۵٪ موارد با کلسیفیکاسیون همراه است (۵). اسپاسم شیرخواران در نوروفیروماتوزیس، آنژی کورپوس کالازوم و در بیماریهای متابولیک نظیر فنیل کتونوری و بیماری شربت افرا (MSUD) نیز دیده می‌شود (۶). در سال ۱۹۶۹ این نوع تشنجات در طبقه بندی بین‌المللی جزء تشنجات ژنرالیزه قرار گرفته است (۴).

اسپاسم شیرخواران (Infantile Spasm) I.S یا سندرم West نوعی بیماری تشنجی است که بصورت انقباض ناگهانی عضلات گردن و تنه و اندام‌ها مشخص می‌گردد. معمولاً دو طرفه و قرینه بوده و در پسران بیشتر از دختران دیده می‌شود (۱). اغلب در سنین پایین‌تر از یک سال و فقط ۵٪ موارد آن در کودکان بالاتر از یکسال بروز می‌کند (۲). این بیماری به دو دسته کریپتوژنیک و سمپتوماتیک تقسیم می‌شود. در نوع کریپتوژنیک که کمتر از ۱۵٪ موارد اسپاسم شیرخواران را تشکیل می‌دهد، نوزاد به دنبال یک تولد و حاملگی طبیعی بدنیا آمده و تا قبل از بروز شبها از نمو طبیعی برخوردار است، اما در نوع سمپتوماتیک یک سری عوامل پری‌ناتال مؤثر هستند (۳). البته نوع ایدیوپاتیک که بطور نادر دیده

شاهد، ACTH به صورت تک‌دوز به مقدار 0.5 cc/d (۴۰ واحد) عضلانی تزریق می‌شد. در گروه آزمایش نوزادان تحت درمان با NZP به مقدار $1-0.5 \text{ mg/kg/d}$ در ۳ وعده قرار گرفتند. در صورتی که در عرض دو هفته به درمان پاسخ مناسب داده می‌شد، درمان مربوطه تا ۴ هفته دیگر ادامه می‌یافت اما در صورتی که در پایان دو هفته پاسخ داورایی مناسب نبود، دارو بتدریج کاهش یافته و در نهایت قطع می‌شد. بیماران در هفته‌های چهار و شش مراجعه نموده و معیارهای مربوط به پاسخ به درمان مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. این معیارها عبارتند بودند از: کاهش حملات اسپاسم و یا قطع آن و اصلاح نسبی یا برطرف شدن هیپس آرتیمی در EEG. بیماران به طور متوسط ۴-۳ روز جهت اقدامات تشخیصی، توجیه خانواده‌ها و شروع درمان در بیمارستان بستری شدند. آزمایشات زیر برای بیماران صورت گرفت:

۲) P, K, Na, Ca, BS, CBC آلکالین فسفاتاز اسید آمینه خون و ادرار و در صورت لزوم **Torch study**، و تستهای تیروئید (TFT)

۲) ثبت EEG و Brain Scan

EEG با دستگاه (A92 و 1) ساخت کارخانه SAN-E1 ژاپن انجام گرفت و CT اسکن مغزی با دستگاه CT-MAX-640 ساخت کارخانه جنرال الکترونیک آمریکا به عمل آمد. آزمایشات مربوطه در آزمایشگاه بیمارستان مفید امکان پذیر بود. گروه بندی بیماران و رساندن دارو به بیمار و نحوه اجرای آن توسط سرپرستار همکار طرح انجام شد. عوارض از طریق مصاحبه با اطرافیان و معاینات کلینیکی بررسی شد. گلیکوزوری با آنالیز ادرار در ابتدای بستری، هفته‌های دوم، چهارم و ششم بررسی شد.

لازم بذکر است هر دو داروی مورد مطالعه داروهای شناخته شده‌ای در درمان I.S می‌باشند که از طریق داروخانه هلال احمر وارد کشور می‌شود. قبل از وارد نمودن بیماران در این مطالعه والدین کودک از انجام تحقیق مطلع و رضایت ایشان جهت همکاری کسب شد.

یافته‌ها

در این تحقیق ۶۰ کودک در دو گروه آزمایش و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه آزمایش (NZP) ۱۰ دختر و ۲۰ پسر با میانگین سنی $(\pm SD) 9/55 \pm 1/76$ ماه و در گروه شاهد (ACTH) ۱۴ دختر و ۱۶ پسر با میانگین سنی $11/63 \pm 5/4$ ماه قرار داشتند. تفاوت بین دو گروه از نظر سن و جنس معنی‌دار نمی‌باشد.

حملات اسپاسم شیرخواران به سه شکل کلینیکی زیر دیده شده است:

۱) flexion spasm (۲) extension spasm (۳) mixed type که درصد بروز آن در نوزادان زنده متولد شده بیست و پنج درصد هزار است (۶).

هورمون تراپی در اسپاسم شیرخوارگی ناشی از عوارض پری‌ناتال که همراه با ضایعات مغزی است، مؤثر نخواهد بود. این روش درمانی با عوارضی نظیر عفونت، سپتی‌سمی، پرفشاری خون، خونریزی داخل جمجمه، عوارض قلبی، افیوژن ساب‌دورال و اختلالات الکترولیتی همراه خواهد بود (۲، ۱). در اینگونه شیرخواران، بنزودیازپین‌ها و بویژه نیترازپام (NZP) اولین داروی مؤثر می‌باشد (۲). البته نیترازپام عوارضی از قبیل خواب‌آلودگی، آتاکسی، دپرسیون، هیپوتونی و افزایش ترشحات بزاق را خواهد داشت (۷).

سدیم والپروات با دوز $300-100 \text{ mg/kg}$ در ۷۰٪ موارد قادر به کنترل اسپاسم شیرخواران (I.S) بوده است ولی این دارو بدلیل عوارض کشنده کبدی در شیرخواران قابل استفاده نمی‌باشد.

از آنجائیکه عدم درمان I.S ضایعات جبران ناپذیری در برخواهد داشت و باعث افزایش مرگ‌ومیر مبتلایان به این بیماری و عقب‌ماندگی تکاملی و ذهنی می‌گردد، لذا درمان مناسب و مقرون به صرفه از جمله نکات مهم در خصوص این بیماری به شمار می‌رود، بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین تاثیر داروی نیترازپام (NZP) در درمان اسپاسم شیرخواران در سال ۷۹-۱۳۷۷ در بیمارستان کودکان مفید تهران انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق بصورت کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی صورت گرفت. تکنیک آن مشاهده، مصاحبه، معاینه و استفاده از فرم تکمیل شده اطلاعاتی می‌باشد که فرم‌های اطلاعاتی برای گروه‌های شاهد و آزمایش جداگانه طرح شده است.

نوزادان ۲ ماهه تا ۲ ساله که علائم اسپاسم شیرخواران (IS) را دارا بوده و تاکنون دارویی مصرف نکرده بودند، وارد مطالعه شدند. در این خصوص ۶۰ کودک مراجعه کننده به بخش اعصاب کودکان بیمارستان مفید تهران که یک مرکز ارجاع می‌باشد، در طی سالهای ۷۹-۱۳۷۷ انتخاب شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه آزمایش (NZP) و شاهد (ACTH) تقسیم شدند و نمونه‌های دو گروه از نظر عوامل مداخله‌گر همسان‌سازی شده بودند. در گروه

جدول ۲: توزیع فراوانی عوارض در هفته‌های ۲، ۴، ۶ و پس از درمان، بیمارستان مفید، ۱۳۷۷-۷۹

عوارض	هفته	گروه	دارد	ندارد
خواب آلودگی **	دوم	NZP	۲۵(۸۳)*	۵(۱۷)
		ACTH	۱۵(۵۰)	۱۵(۵۰)
	چهارم	NZP	۲۰(۶۷)	۱۰(۳۳)
		ACTH	۲۵(۸۳)	۵(۱۷)
	ششم	NZP	۲(۷)	۲۸(۹۳)
		ACTH	۲۵(۸۳)	۵(۱۷)
هیپرتونی	دوم	NZP	۷(۲۴)	۲۳(۷۶)
		ACTH	۲(۷)	۲۸(۹۳)
	چهارم	NZP	۵(۱۷)	۲۵(۸۳)
		ACTH	۱(۳)	۲۹(۹۷)
	ششم	NZP	۳(۱۰)	۲۷(۹۰)
		ACTH	۱(۳)	۲۹(۹۷)
افزایش ترشحات بزاق*	دوم	NZP	۱۱(۳۷)	۱۹(۶۳)
		ACTH	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
	چهارم	NZP	۱۰(۳۳)	۲۰(۷۷)
		ACTH	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
	ششم	NZP	۹(۳۰)	۲۱(۷۰)
		ACTH	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
عفونت **	دوم	NZP	۴(۱۳)	۳۶(۸۷)
		ACTH	۴(۱۳)	۲۶(۸۷)
	چهارم	NZP	۱(۰)	۳۰(۱۰۰)
		ACTH	۷(۲۴)	۲۳(۷۶)
	ششم	NZP	۶(۲۰)	۳۳(۸۰)
		ACTH	۷(۲۴)	۲۳(۷۶)
افزایش وزن***	دوم	NZP	۲(۷)	۲۸(۹۳)
		ACTH	۲۵(۸۳)	۵(۱۷)
	چهارم	NZP	۲(۷)	۲۸(۹۳)
		ACTH	۲۵(۸۳)	۵(۱۷)
	ششم	NZP	۲(۷)	۲۸(۹۳)
		ACTH	۳۰(۱۰۰)	۰(۰)
پرفشاری خون	دوم	NZP	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
		ACTH	۳(۱۰)	۲۷(۹۰)
	چهارم	NZP	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
		ACTH	۵(۱۷)	۲۵(۸۳)
	ششم	NZP	۰(۰)	۳۰(۱۰۰)
		ACTH	۷(۲۴)	۲۳(۷۶)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد می‌باشند

** در هفته‌های دوم و چهارم در گروه NZP معنی‌دار بود (به ترتیب $p < 0.05$ و $p < 0.001$)

• در هفته‌های دوم، چهارم و ششم در گروه NZP معنی‌دار بود ($p < 0.05$)

•• در هفته چهارم در گروه ACTH معنی‌دار بود ($p < 0.05$)

••• در هفته‌های دوم، چهارم و ششم در گروه ACTH معنی‌دار بود ($p < 0.0001$)

بحث

اثرات مطلوب و مؤثر ACTH مشخص است، لیکن عوارض جانبی آن خصوصاً در درمان طولانی مدت سبب شده است که داروهای دیگری مثل NZP که یکی از بنزودیازپین‌ها می‌باشد، در درمان I.S کاربرد داشته باشد. در مورد مقایسه این دو با یکدیگر هر چند مطالعاتی محدود به عمل آمده است اما در همان مطالعات تأثیر بسزای این دارو در درمان I.S بیان شده است (۷).

در پایان هفته ششم پاسخ به درمان بصورت قطع کامل تشنج در گروه NZP ۶۳٪ و در گروه ACTH ۳۰٪ بود. این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد (جدول شماره ۱، $p < 0.05$).

جدول ۱: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در هفته‌های دوم، چهارم و ششم بعد از درمان در دو گروه آزمایش و شاهد، بیمارستان مفید، تهران، ۱۳۷۷-۷۹

هفته درمان	گروه	پاسخ به درمان		
		قطع کامل تشنج	کاهش تشنج بیش از ۵۰٪	بدون تشنج
دوم	NZP	۱۳(۴۳)*	۱۵(۵۰)	۲(۷)
	ACTH	۸(۲۷)	۱۹(۶۳)	۳(۱۰)
چهارم	NZP	۱۵(۵۰)	۱۲(۴۰)	۳(۱۰)
	ACTH	۱۰(۳۳)	۱۶(۵۳)	۴(۱۴)
ششم	NZP	۱۹(۶۳)	۸(۲۷)	۳(۱۰)
	ACTH	۹(۳۰)	۱۶(۵۳)	۵(۱۷)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد می‌باشند.

عوارض دارویی در دو گروه آزمایش و شاهد در جدول ۲ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود خواب آلودگی و افزایش ترشحات بزاق در گروه آزمایش (NZP) و عفونت و افزایش وزن در گروه شاهد (ACTH) معنی‌دار بود. در گروه آزمایش، هیپس آرتیمی خفیف و متوسط در ۴ نفر (۱۴٪) و شدید در ۲۶ نفر (۸۶٪) دیده شد، حال آن که در گروه شاهد این اعداد به ترتیب ۶ (۲۰٪) و ۲۴ (۸۰٪) بود. CT اسکن مغزی نیز در ۲۵ نفر (۸۳٪) از افراد گروه آزمایش و ۲۴ نفر (۸۰٪) از افراد گروه شاهد غیر طبیعی گزارش شد.

مطالعه نشان داد اسپاسم شیرخواران کریپتوزنیک در ۶ نفر از افراد گروه آزمایش و همچنین ۶ نفر از افراد گروه شاهد وجود دارد. سایر افراد این گروهها به نوع سمپتوماتیک اسپاسم شیرخواران مبتلا بودند.

در کل بیماران مورد مطالعه از نظر کلینیکی انواع I.S، ۵۸٪ بصورت فلکسیون (۵۷٪ در گروه آزمایش و ۶۰٪ در گروه شاهد) و ۱۰٪ اکستانسیون (۶٪ در گروه آزمایش و ۱۳٪ در گروه شاهد) و ۳۲٪ نیز بصورت mixed type بوده است. (۳۲٪ گروه آزمایش و ۲۷٪ گروه شاهد).

بدنبال درمان، اصلاح کامل EEG در ۱۴ نفر (۴۵٪) از افراد گروه آزمایش و ۹ نفر (۳۰٪) از افراد گروه شاهد مشاهده شد. این در حالیست که EEG در ۹ نفر از افراد گروه آزمایش و ۱۰ نفر از افراد گروه شاهد بدون تغییر بود.

شده است. در برخی مقالات و منابع مورتالیتی ناشی از بکار بردن ACTH ۴/۹٪ و هیپرتانسیون ۳۰٪ گزارش شده است (۱۴۸). در مطالعه ما ۵۸٪ موارد تشنج اسپاسم شیرخواران به صورت فلکسیون، ۱۰٪ موارد اکستانسیون و در ۳۲٪ موارد به صورت mixed بود. نوع کریپتوژنیک در ۲۰٪ و سمپتوماتیک در ۸۰٪ موارد مطرح شد که از این نظر مشابه منابع است. در این مطالعه، بیش از ۸۰٪ شیرخواران، اسکن مغزی طبیعی داشتند که اکثرا بصورت آتروفی مغزی گزارش شده است. Glaze و همکاران در سال ۱۹۸۶ CT اسکن مغزی مبتلایان را غالبا نرمال گزارش کرده‌اند و فقط در ۱۳٪ موارد آتروفی مغزی ژنرالیزه گزارش شده است (۱۳). در نهایت باید خاطر نشان ساخت با توجه به عوارض ACTH بخصوص در موارد طولانی مدت، بنزودیازپین‌ها خط اول درمان بیماران مبتلا به اسپاسم شیرخواران را در اکثر مراکز تشکیل می‌دهند. این موضوع در بیمارانی که بعلت اختلال ایمنی و عفونت قادر به دریافت کورتون نمی‌باشند، بیشتر نمود پیدا می‌کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با استفاده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و همکاری پرسنل بخش های اعصاب، واحدهای EEG، CT، اسکن و آزمایشگاه بیمارستان کودکان مفید اجرا شده است. مشاور آماری طرح را آقای اذنا... آذر گشپ با جدیت به انجام رسانیده‌اند که جای تقدیر و تشکر دارد. همچنین از نظارت و راهنمایی‌های استاد گرانقدر جناب آقای دکتر محمد غفرانی استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نهایت تشکر را دارم.

با توجه به عارضه محدود و ناچیز و قیمت مناسب این بنزودیازپین و همچنین مصرف آسان آن در این مطالعه مقایسه‌ای بین NZP و ACTH به عمل آمد که در پایان هفته دوم قطع کامل تشنج در ۴۳٪ افراد گروه NZP و ۲۶٪ افراد گروه ACTH مشاهده شد. در پایان هفته ششم NZP در ۶۳٪ موارد و ACTH در ۳۰٪ موارد موجب قطع کامل تشنج شد که این اختلاف معنی‌دار بود. در این مطالعه اصلاح کامل EEG بعد از درمان با NZP در ۴۷٪ و در گروه ACTH در ۳۰٪ موارد دیده شد. در مطالعه Derifuses و همکاران اثرات درمانی یکسان در مورد هر دو دارو گزارش شده است (۹). اما به علت عوارض نسبتا خطرناک ACTH و پردنیزولون، بنزودیازپین‌ها ترجیح داده شده است (۱۰). از شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در این مطالعه می‌تواند به دیس‌ژنری کورپوس کالازوم و بدنبال آن توپروز اسکروزیس اشاره کرد که در ۱۰ شیرخوار دیده شد. در یک مطالعه ۲۵٪ بیماران مبتلا به I.S از توپروز اسکروز رنج می‌برند (۱۱). ۳ شیرخوار در مطالعه ما Aaicardisyn داشتند و در CT scan مغزی ۱۲ نوزاد دیس‌ژنری یا آژنری کورپوس کالازوم گزارش شد، همچنین در سه مورد از کل بیماران فنیل‌کتونوری (pku) گزارش شد. در مقالات و منابع همراهی I.S با برخی از اختلالات متابولیک بیان شده است (۱۲). عوارضی نظیر خواب آلودگی و افزایش ترشحات بزاق در گروه NZP گزارش شد، حال آنکه عوارضی همچون افزایش وزن، عفونت و هیپرتانسیون بطور مشخص در گروه ACTH مشهود بود. در مطالعه‌ای که توسط Hanson و همکاران به عمل آمد (۱۴) عوارضی همچون هیپرتانسیون، عفونت و اختلالات الکترونیکی ذکر

REFERENCES

- 1- Aicardi J (ed). *Epilepsy in Children*. 2 nd ed, New York, Raven. 1994;18-22.
- 2- Gerald MF(ed). *Clinical Pediatric Neurology*. 3rd ed, Philadelphia, W B.Saunders.1997;19-21.
- 3- Menkes JH(ed). *Textbook of Child Neurology*. 5th ed, Los Angeles, Williams and Wilkins, 1995;745-8.
- 4- Swaiman Kenneth F(ed). *Pediatric Neurology, Principles and Practice*. 3rd ed, Boston, Mosby, 1999; 668-72.
- 5- Gomez MR. Tuberos scleriosis early onest of seizures and mental subnormality. *Neurology* 1998;32:604-6.
- 6- Brett EM (ed). *Paediatric Neurology*. 3rd ed. NewYork, Churchill Livingstone, 1997;341-5.
- 7- Henriken O. An overview of benzodiazepines in seizure management. *Epilepsia*1998;39(suppl 1). S2-S6.
- 8- Fronz DN. Diagnosis and management of tuberose scleriosis complex. *Semin Neurol Pediatr* 1998;5(4):243-5.
- 9- Derifuses F, Ltolme GL. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin *Arch Neroul* 1986;43:1107-10.
- 10- Engel J(ed). *A Comprehensive Textbook of Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;627-33. www.SID.ir
- 11- Watanabe K (ed). *Comrehensive Text Book of Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott – Raven, 1995:143-7.

- 12- Donohoe NVO(ed). *Epilepsies of Childhood*. 3rd ed, NewYork, Raven, 1994;35-40.
- 13- Glaze DG. Computed tomography in I.S. *Pediatr Neurol* 1986;2:25-7.
- 14- Hanson OR. Adverse effects in children treated with ACTH in IS. *Useki Laeger* 1989;1051(35):2194-5.