

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات موگادون (Mogadon) در درمان اسپاسم شیرخواران

دکتر محمدمهدی تقدیری *

چکیده:

در میان انواع مختلف سندرم های اپی لپتیک، اسپاسم شیرخواران از بدخیم ترین نوع آن تلقی می شود که اثرات سوء ترمیم ناپذیری بر مغز کودک اعمال می نماید. بدیهی است هر قدر طول مدت اینفانتیل اسپاسم بیشتر باشد نتایج مخرب آن هم وخیم تر و شدید تر است. بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین اثرات موگادون در درمان اسپاسم شیرخواران در سال ۷۹-۱۳۷۷ در بیمارستان مفید تهران انجام پذیرفت.

این مطالعه از نوع Uncontrolled Clinical Trial بود که بصورت آینده نگر بر روی ۳۰ کودک ۲ تا ۲۴ ماهه مبتلا به اینفانتیل اسپاسم مراجعه کننده به دپارتمان اعصاب کودکان به مدت دو سال انجام پذیرفت. موگادون یا نیترازپام (N.Z.P) Nitrazepam به مقدار ۱-۵ mg/kg/24h در سه وعده همراه با غذا داده شد و بیماران در پایان هفته دوم و چهارم و ششم درمان بر طبق جداول مربوطه از نظر قطع یا کاهش تشنج و بروز عوارض دارویی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج این مطالعه نشان داد که در پایان هفته ششم موگادون در ۶۳٪ بیماران سبب قطع کامل تشنج شده و کاهش نسبی (کاهش تعداد تشنجات بیش از ۵۰٪) نیز ۲۶٪ بوده است و اصلاح کامل EEG پس از ۶ هفته درمان ۴۷ درصد بوده است.

نسبت های بدست آمده بیانگر اثرات مثبت موگادون در درمان اسپاسم شیرخواران است و بنابراین با توجه به اثرات مطلوب موگادون، عوارض کمتر و قیمت مناسب آن نتیجه می گیریم که این دارو را می توان بعنوان یکی از راههای درمانی در اسپاسم شیرخواران بکار برد.

کلیدواژه ها: اسپاسم شیرخواران / صرع - درمان / نیترازپام

مقدمه:

سیمتریک بوده و در پسران بیشتر از دختران دیده می شود (۱) اغلب در سنین یابسی تا از یک سال و فقط ۵٪ موارد آن در کودکان بالاتر از یکسال بروز می کند (۲) به دو دسته cryptogenic و symptomatic تقسیم بندی

اینفانتیل اسپاسم I.S یا سندرم West نوعی از بیماری تشنجی است که بصورت انقباض ناگهانی عضلات گردن، تنه و اندام ها مشخص می گردد. معمولاً دو طرفه و

مؤثر باشد اما اولین داروی choice نمیباشد زیرا ممکن است در گروه سنی شیرخواران هپاتوتوکسیته کشنده ایجاد نماید(۶).

عوارض Nitrazepam (NZZP) یا موگادون عبارت است از خواب آلودگی، آتاکسی، دپرسیون، هیپوتونی(۸). داروی موگادون از طریق سازمان هلال احمر وارد کشور می شود و قرص آن بصورت ۵ میلی گرمی است و قیمت آن نیز نسبت به داروهای دیگر که برای اسپاسم شیرخواران بکار میرود ارزان تر است که جزء ویژگی این دارو محسوب می شود. به هر صورت از آنجائیکه عدم درمان ضایعات جبران ناپذیری در بر خواهد داشت و باعث افزایش مرگ و میر مبتلایان به این بیماری و عقب ماندگی تکاملی و ذهنی می گردد و نظر به اینکه تاکنون مطالعه ای در مورد موگادون جهت اسپاسم شیرخواران در کشور انجام نشده بود، با توجه به شرایط اقتصادی کشور و قیمت مناسب دارو و عوارض کمتر آن ضرورت داشت تا این مطالعه انجام پذیرد، به همین منظور این مطالعه با هدف تعیین تأثیر داروی موگادون در درمان اسپاسم شیرخواران در سال ۷۹-۱۳۷۷ در بیمارستان کودکان مفید تهران انجام پذیرفت.

روش کار:

۳۰ شیرخوار (۱۰ دختر و ۲۰ پسر) که علائم اینفانتیل اسپاسم (I.S) را دارا بودند و سن آنها بین دو ماه تا ۲ سال بود و تاکنون این دارو را مصرف نکرده بودند مجزا شدند و وارد مطالعه گردیدند. به جز اثرات موگادون مسائل دیگری از جمله هیپس آریتمی، EEG و مطالعه اسکن مغزی، انواع کلینیکی تشنج I.S مورد آنالیز و بررسی قرار گرفت.

بیماران بطور آینه نگر و بصورت uncontrolled clinical trial پی گیری شدند و تکنیک مطالعه مشاهده (observation)، مصاحبه (interview)، معاینه، استفاده از فرم تکمیل شده اطلاعاتی (questionnaire) بود. بیماران تحت درمان با Mogadon به مقدار ۱-۰/۵ mg/kg/24h در ۳ وعده قرار گرفتند در صورتی که در عرض دو هفته به درمان پاسخ مناسب می دادند تا ۴ هفته دیگر دارو را ادامه می دادیم و سپس اثرات درمانی و عوارض آن مورد مطالعه قرار می گرفت و در صورتی که در پایان دو هفته پاسخ مناسب نبود دارو بتدریج کاهش داده می شد و

می شود که در نوع کریپتوژنیک کمتر از ۱۵٪ موارد اسپاسم شیر خواران را تشکیل می دهد تا قبل از تشنج نمو نرمال بوده و تولد آنان نیز نرمال بوده است و هیچ علتی جهت تشنج مشخص نیست اما در نوع symptomatic که یک سری عوامل prenatal و perinatal مؤثر هستند(۳).

البته نوع ایدیوپاتیک که بطور نادر دیده می شود و نمو و تکامل نرمال است و پیش آگهی خوب می باشد نیز توصیف شده است(۴). هیپوگلیسمی نوزادی در ۱۸ درصد موارد دیده می شود (۵). در بقیه شیر خواران توپروازاسکلروزیس (TS) یکی از فاکتورهای اتیولوژیک مهم به شمار می رود که در CT اسکن مغزی نیز در ۲۵٪ موارد کلیسیفیکاسیون مشخص می گردد (۵). اینفانتیل اسپاسم همچنین در نرو فیبروماتوزیس، آرنزی کورپوس کالازوم و در بیماریهای متابولیک نظیر فنیل کتونوری و بیماری شربت افرا (MSUD) نیز دیده می شود(۳). لازم به ذکر است به هر صورت اتیولوژی I.S علت زمینه ای دارد و در ۷۵٪ موارد مالفرماسیون مادرزادی و آسپیکسی Perinatatl شایعترین علل ایجاد بیماری می باشد(۶).

در سال ۱۹۶۹ این نوع تشنجات در طبقه بندی بین المللی جزء تشنجات ژنرالیزه قرار گرفته است(۴).

حملات اینفانتیل اسپاسم به سه شکل کلینیکی تظاهر می نمایند:

* Flexion spasm

* Extension spasm

* Mixed type

و درصد بروز آن در نوزادان زنده متولد شده بیست و پنج در صد هزار است(۷). هورمون تراپی (Acth) و پردنیزولون در بیماری که علت تشنج شیر خوارگی آنها prenatal و یا perinatal همراه با آبنورمالیتی در مغز باشد مؤثر نمی باشد. در اینگونه شیرخواران بنزودیازپین ها بویژه (Mogadon) اولین دارو می باشد و معمولاً مؤثر می باشد(۶) و از طرفی عوارض هورمون تراپی عبارتند از عفونت، سپتی سمی، وینومونی، هیپرتاسیون، خونریزی داخل جمجمه (۲) عوارض قلبی، sub dural effusion، اختلالات الکترولیتی ...

سدیم والپورات (VPA) در کنترل I.S در ۷۰٪ موارد که مقدار آن ۱۰۰-۳۰۰ mg/kg استفاده شود شاید

۱۱٪ بیماران نیز پاسخ به درمان مشاهده نشده است (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در هفته های دوم، چهارم، ششم بعد از درمان با Mogadon یا NZP

جمع	بدون تغییر	کاهش تشنج بیش از ۵۰٪	پاسخ به درمان	
			قطع کامل تشنج	تعداد
۳۰	۲	۱۵	۱۳	تعداد
			۴۳	درصد
۳۰	۳	۱۲	۱۵	تعداد
			۵۰	درصد
۳۰	۳	۸	۱۹	تعداد
			۶۳	درصد

جدول ۲: توزیع فراوانی وجود خواب آلودگی، هیپوتونی، افزایش ترشحات، عفونت در هفته های دوم، چهارم، ششم بعد از درمان با موگادون یا NZP

جمع	خواب آلودگی		تعداد	درصد
	ندارد	دارد		
۳۰	۵	۲۵	۲۵	تعداد
			۸۳	درصد
۳۰	۱۰	۲۰	۲۰	تعداد
			۶۶	درصد
۳۰	۲۰	۱۰	۱۰	تعداد
			۳۳	درصد
جمع	ندارد	دارد	هیپوتونی	
۳۰	۲۳	۷	۷	تعداد
			۲۴	درصد
۳۰	۲۵	۵	۵	تعداد
			۱۷	درصد
۳۰	۲۷	۳	۳	تعداد
			۱۰	درصد
جمع	ندارد	دارد	افزایش ترشحات	
۳۰	۱۹	۱۳	۱۳	تعداد
			۲۷	درصد
۳۰	۲۰	۱۰	۱۰	تعداد
			۲۳	درصد
۳۰	۲۱	۹	۹	تعداد
			۳۰	درصد
جمع	ندارد	دارد	عفونت	
۳۰	۲۶	۴	۴	تعداد
			۱۲	درصد
۳۰	۳۰	۰	۰	تعداد
			۰	درصد
۳۰	۳۲	۰	۰	تعداد
			۲۰	درصد

قطع می گردید و بیماران در هفته های دوم، چهارم و ششم بعد از درمان بر طبق جداول مربوطه از نظر قطع یا کاهش و بروز عوارض دارویی مورد مطالعه قرار می گرفتند.

معیارها در پاسخ به درمان عبارت بودند از کاهش حملات اسپاسم و یا قطع آن و از نظر EEG اصلاح نسبی یا برطرف شدن هیپس آریتمی در EEG.

آزمایشات روتین برای تشخیص شامل: Ca، BS، CBC، AIKP، P، K، Na، لزوم Torch study و تستهای تیروئید (TFt)، EEG و Brain CT Scan در همه بیماران بود.

بیماران ۳ تا ۴ روز بطور متوسط جهت اقدامات آزمایشگاهی و معاینات روزانه و شروع درمان و توجیه خانواده در بیمارستان بستری می شدند. EEG ساخت کارخانه SAN-EI ژاپن انجام گرفته است و همچنین CT اسکن مغزی با دستگاه CT-MAX-640 ساخت کارخانه جنرال الکترونیک آمریکا به عمل آمده است و آزمایشات مربوطه در آزمایشگاه بیمارستان مفید امکان پذیر بوده است.

عوارضی مثل خواب آلودگی، تحریک پذیری، افزایش ترشحات و هیپوتونی از طریق مصاحبه با اطرافیان و معاینات کلینیکی بررسی شده است. مسائل اخلاقی مطالعه:

بر اساس منابع معتبر موگادون داروی شناخته شده ای در درمان اینفانتیل اسپاسم می باشد که در کشورهای اروپائی و ژاپن مورد استفاده قرار می گیرد اما در کشور ما این مطالعه تاکنون انجام نگرفته است بهمین دلیل والدین کودکان قبل از وارد نمودن بیماران به این مطالعه از انجام تحقیق مطلع و رضایت ایشان جهت همکاری کسب شده است و فرم رضایت نامه پژوهشگرانه و رضایت مسائل اخلاقی در پژوهش لحاظ گردیده است.

نتایج:

متوسط سن بیماران که تحت درمان با موگادون قرار گرفته بودند ۹/۵۵ ماه و انحراف معیار ۴/۶۳ می باشد. نتایج درمان با موگادون و عوارض آن در هفته های دوم و چهارم و ششم مورد آنالیز قرار گرفته اند. پاسخ به درمان بصورت قطع کامل تشنج پس از هفته ششم ۶۳٪ و قطع نسبی تشنج در ۲۶٪ موارد دیده شده است و در

از درمان در ۴۷٪ کامل بوده است و در ۲۳٪ اصلاح نسبی (کاهش تعداد تشنجات قبل از درمان بیش از ۵۰٪) و در ۳۰٪ نیز بدون تغییر پس از درمان بوده اند (جدول ۴).

جدول ۴: توزیع فراوانی انواع کلینیکی تشنج اسپاسم شیرخوارگی و اصلاح EEG بعد از درمان با موگادون NZP

نوع تشنج	فلکسیون	اکستانسیون	هر دو نوع	جمع
تعداد	۱۷	۲	۱۱	۳۰
درصد	۵۷	۳	۳۷	۱۰۰
اصلاح EEG	کامل	نسبی بیش از ۵۰٪	بدون تغییر	جمع
تعداد	۱۴	۷	۹	۳۰
درصد	۴۷	۲۳	۳۰	۱۰۰

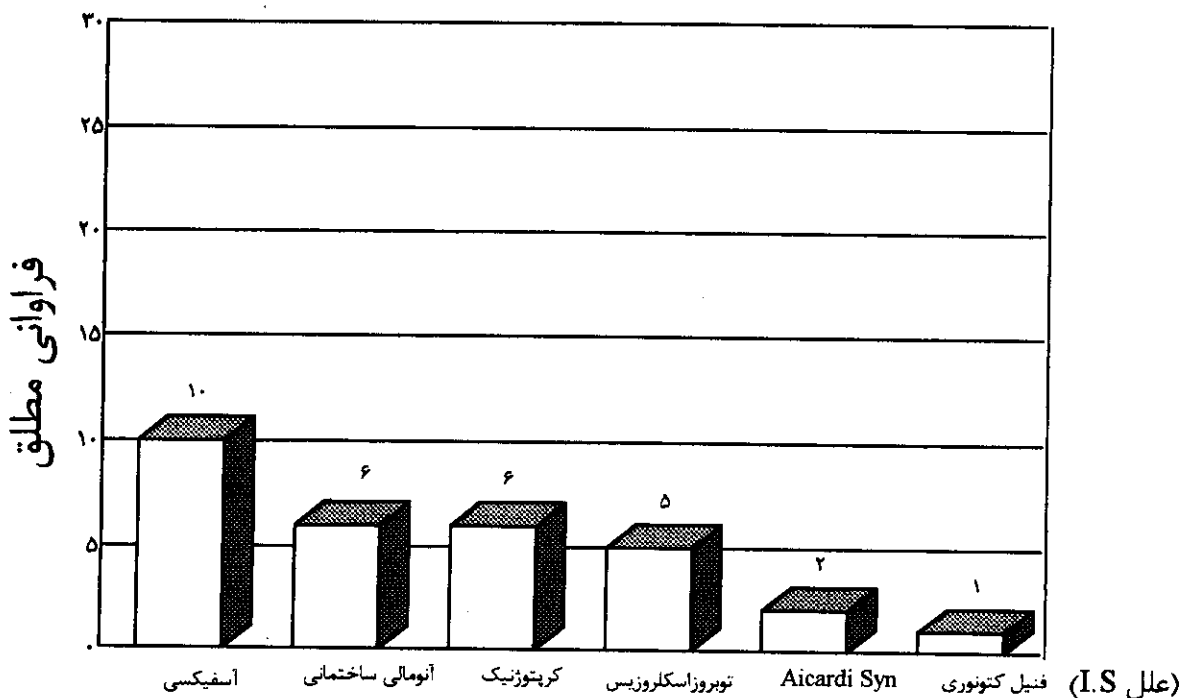
همچنین از نظر اتیولوژی ۶ شیرخوار نوع اینفانتیل اسپاسم کریپتوژنیک و ۲۴ شیرخوار بعلل سمپتوماتیک I.S داشته اند. (۱۰ شیرخوار سابقه آسفیکسی و یک شیرخوار نیز فنیل کتونوری) (نمودار ۱).

از نظر وجود هیپس آرتیمی در ۳۰ شیرخوار مورد مطالعه ۲۶ شیرخوار دارای هیپس آرتیمی شدید و ۲۵ شیرخوار دیگر نیز از Brain CT scan غیر طبیعی برخوردار بوده اند (جدول ۳).

جدول ۳: توزیع فراوانی وجود انواع هیپس آرتیمی، سی تی اسکن طبیعی و غیر طبیعی، انواع اسپاسم شیرخوارگی

هیپس آرتیمی	خفیف و متوسط	شدید	جمع
تعداد	۴	۲۶	۳۰
درصد	۱۴	۸۶	۱۰۰
سی تی اسکن	طبیعی	غیر طبیعی	جمع
تعداد	۵	۲۵	۳۰
درصد	۱۷	۸۳	۱۰۰
نوع اینفانتیل اسپاسم	کریپتوژنیک	سمپتوماتیک	جمع
تعداد	۶	۲۴	۳۰
درصد	۲۰	۸۰	۱۰۰

از نظر انواع کلینیکی تشنج اسپاسم شیرخوارگی ۱۷ شیرخوار فلکسیون، ۲ بیمار اکستانسیون و ۱۱ شیرخوار هر دو نوع تشنج را داشته اند. اصلاح EEG پس



نمودار ۱: فراوانی علل اینفانتیل اسپاسم در ۳۰ شیرخوار مورد مطالعه

بحث:

در این بررسی بیش از ۸۰ درصد شیر خواران I.S اسکن مغزی غیر طبیعی اکثراً بصورت آتروفی و تعداد کمی نیز دیس ژنزی کورپوس کالازوم داشته اند که در MRI نیز این نکته به اثبات رسید این در حالی است که Glaze و همکاران در سال ۱۹۸۶ Brain CT Scan را غالباً نرمال گزارش داده اند و فقط در ۱۳٪ موارد آتروفی مغزی ژنرالیزه گزارش شده است (۱۳).

در مطالعات وسیعی که در ژاپن انجام شده است بسیاری از مراکز گام اول درمان I.S را بنزودیازپین ها می دانند (۱۴) و در بسیاری از مطالعات بعلت عوارض مهلک Acth درمان انتخابی را بنزودیازپین ها قرار داده اند (۱۵) خصوصاً در بیمارانی که بعلت اختلال ایمنی و عفونت قادر به دریافت کورتون نمی باشند و همگی این موارد تائیدی بر نتایج مطالعه حاضر می باشند. قابل ذکر است که در مطالعه ما تا ۶ هفته اثرات موگادون پی گیری گردید و هیچگونه اختلال تستهای کبدی ناشی از دارو مشاهده نگردید که منجر به قطع دارو گردد ضمناً در بیمارانی که پاسخ مناسبی مشاهده شده بود پروتکل درمانی با معاینه و آزمایشات تستهای کبدی و CBC و کنترل EEG هر ۶ ماه انجام گردید و قرار شد تا ۲ سال موگادون بعنوان درمان I.S ادامه یابد.

سپاسگزاری:

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 و از همه مهمتر با نظارت و راهنمایی جناب آقای دکتر محمد غفرانی استاد گرانقدر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، این مطالعه میسر گردید. بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از نامبردگان اعلام می دارد.

منابع:

1. Behraman Richard E, ed. Nelson textbook of pediatrics, 16th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2000: 1817-1818.
2. Aicardi J. Epilepsy in children, 2nd ed. New York: Raven, 1994: 18-22.
3. Menkes John H. Text book of child Neurology, 5th ed. Los Angeles: Williams and Wilkins, 1995: 745-748.
4. Swaiman Kenneth F. Pediatric

هر چند اثرات مطلوب و مؤثر برخی داروها همچون سدیم و الپورات (NaV) و Acth بر کسسی پوشیده نمی باشد اما عوارض جانبی آن خصوصاً در درمان طولانی مدت سبب شده است که داروهای دیگری نیز مثل موگادون در درمان I.S کاربرد داشته باشد (۹).

با توجه به عارضه محدود و ناچیز و قیمت مناسب این بنزودیازپین و مصرف آسان NZP مشاهده گردید که در هفته ششم NZP در ۶۳٪ موارد سبب قطع کامل تشنج گردیده است و اصلاح کامل EEG نیز ۴۷٪ بوده است و در مطالعات مقایسه ای که صورت پذیرفته است Derifuses و همکاران اثرات درمانی داروهای ضداسپاسم شیرخواران را یکسان گزارش نموده اند اما به علت عوارض کمتر، بنزودیازپین ها ترجیح داده شده است (۹).

از شایع ترین بیماری زمینه ای در این مطالعه دیس ژنزی کورپوس کالازوم و بدنبال آن توبروز اسکروزیس در ۵ بیمار از کل شیر خواران را تشکیل داده است.

۲ شیر خوار در مطالعه حاضر Aicarid Syn داشته است. (کلوبوما + I.S + دیس ژنزی کورپوس کالازوم) که هر دو نیز دختر بوده اند.

یک مورد از کل بیماران، بیماری متابولیک فنیل کتونوری داشته است که در مقالات و منابع همراهی I.S با برخی اختلالات متابولیک نیز بیان شده است (۴).

عوارضی همچون خواب آلودگی، افزایش ترشحات بزاق و هیپوتونی جزء عوارض مشخص استفاده از موگادون می باشد (۱۰).

انواع کلینیکی تشنج اسپاسم شسیرخوارگی نوع فلکسیون و بعد میکس و نادرترین اکستانسیون می باشد و در مطالعه حاضر نیز اینگونه بوده است. و شیوع بارز نوع سمپتوماتیک به نوع کریبتوژنیک نیز مطابقت با منابع معتبر دارد (۱۱).

در مطالعات Gibbs و همکاران نیز وجود هیپس آرتیمی در همه شیر خواران تحت مطالعه مبتلا به I.S مشاهده نگردیده است که این واقعیت مبین آن است که با نبودن هیپس آرتیمی در EEG اسپاسم شیر خواران را نمی توان رد کرد (۱۲) و در مطالعه ما نیز ۲۶ شیر خوار در EEG هیپس آرتیمی مشاهده شده است.



- Neurology principles and practice, 3rd ed. Boston: Mosby, 1999: 668-672.
5. Gomez MR. Tuberos sclerosis early onset of seizures and mental subnormality, *Neurology*, 1998; 32: 604-606.
6. Fenichel GM. Clinical pediatric Neurology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 19-21.
7. Fronz DN. Diagnosis and management of tuberous sclerosis complex, *Seminars in Pediatric Neurology*, 1998 Dec; 5(4): 243-245.
8. Henriken O. An overview of benzodiazepines in seizure management, *Epilepsia*. 1998; 39 (suppl. 1): S2 - S6.
9. Derifuses F, Ltolme GL. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin, *Arch Neural* 1986; 43:1107-1110.
10. Engel J. A Comprehensive text book epilepsy. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997: 627-633.
11. Donohoe NVO. Epilepsies of childhood, 3rd ed. New York: Raven, 1994: 35-40.
12. Brett EM. paediatric neurology. 3rd ed. New York: Chrchill Livingstone, 1997: 341-345.
13. Glaze DG. Computed tomography in I.S. *Pediato Neurol* 1986; 2: 25-27.
14. Watanabe K. Medical treatment of west syndrome in Japan. *J Child Neurol* 1995; 10: 143-147.
15. Kotlgrek F. How effective is the treatment should in children with I.S. *pediatric* 1985 Feb; 197(1): 21-23.