

بررسی اثرات درمانی پریمیدون و کاربامازپین در تشنجات پارشیال اطفال: یک کار آزمایی بالینی تصادفی

دکتر علیرضا مؤیدی^۱ دکتر مهران معصومی اصل^۲

^۱ استادیار، گروه کودکان^۲ دستیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

* مجله پزشکی هرمزگان سال هفتم شماره اول بهار ۸۲ صفحات ۲۱ تا ۲۵

چکیده

مقدمه: بیماری صرع یکی از معضلات عمده طب اطفال خصوصاً در گروه بیماریهای اعصاب بوده و طبق آمارهای جهانی شیوع آن در دوران کودکی حدود ۵ الی ۸ در هر هزار نفر جمعیت می‌باشد. از این تعداد حدود ۴۰٪ بیماران مبتلا به صرع نوع پارشیال می‌باشند.

هدف این مطالعه، بررسی اثربخشی و یا عوارض جانبی داروی پریمیدون بعنوان درمان استاندارد خط اول و مقایسه دارویی با کاربامازپین می‌باشد.

روش کار: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد که در آن ۳۰ بیمار (۱۸ < سال) شامل ۲۰ پسر و ۱۰ دختر، با تشنجات از نوع پارشیال، بصورت تصادفی به دو گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند. تواتر و مدت تشنجات قبل از ورود به مطالعه با تواتر و مدت تشنجات طی یک دوره ۶ ماهه پس از درمان با کاربامازپین یا پریمیدون مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مقایسه نتایج قبل و بعد از درمان از آزمون *t* زوجها استفاده شد و در هر مورد $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج: متوسط تواتر تشنجات گروه کاربامازپین قبل از ورود به طرح ۲/۵ بار و پس از درمان به ۰/۳ بار کاهش یافت در گروه پریمیدون متوسط تواتر تشنجات قبل از طرح ۲ بار و بعد از طرح ۰/۰۷ بار که تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0/05$). متوسط مدت زمان تشنج قبل از طرح در گروه کاربامازپین ۵ دقیقه که به ۱/۶ دقیقه کاهش یافت، متوسط مدت زمان تشنج قبل از طرح در پریمیدون ۴/۱ دقیقه که به ۰/۳۷ دقیقه کاهش یافته که معنی‌دار بود ($p < 0/05$).

بحث: این مطالعه نشان می‌دهد که پریمیدون اثرات بهتری در کنترل تشنجات پارشیال اطفال دارد. بنابراین با انجام مطالعات گسترده‌تر احتمالاً می‌توان از داروی پریمیدون به عنوان خط اول درمان بصورت تک دارویی برای مبتلایان به صرع پارشیال در طب اطفال استفاده نمود.

واژگان کلیدی: کاربامازپین - تشنج - تشنج پارشیال - کودک

نویسنده مسئول:

دکتر علیرضا مؤیدی

بندرعباس - بلوار امام خمینی

بیمارستان کودکان

تلفن: +۹۸۷۶۱۶۶۶۶۲۴۱

مقدمه:

از نظر تاریخچه درمانی، برای اولین بار در سال ۱۸۵۷ میلادی سر چارلز (Sir Charls) از داروی پتاسیم بروماید برای درمان تشنج استفاده نمود. در سال ۱۹۱۲ الفرد هوپت من (Alfered Hauptmann) از داروی فنوباربیتال در درمان بیماران مبتلا به صرع استفاده نمود و مؤثر بودن آنرا در کاهش تشنجات گزارش داد. بدنبال آن داروهای دیگر از جمله فنی‌توئین، پریمیدون،

بیماری صرع یکی از معضلات عمده طب اطفال خصوصاً در رشته اعصاب بوده و طبق آمارهای جهانی شیوع این بیماری در دوران کودکی حدود ۵ الی ۸ در هزار نفر جمعیت می‌باشد (۴، ۲، ۱). بیماری صرع یا اپی‌لپسی به آن دسته از بیماریهائی اطلاق می‌شود که تشنجات تکرار شونده دارند و خود به دو دسته سیمتوماتیک و ایدیوپاتیک تقسیم می‌شوند.

بنزودیازپین‌ها، و کاربامازپین در درمان اپی‌لپسی مورد استفاده قرار گرفت (۲، ۳).

در تشنج پارشیال، کاربامازپین درمان انتخابی و خط اول درمان است (۶، ۷) و در صورت عدم تأثیر کاربامازپین از دو داروی فنوباریتال و پریمیدون به عنوان خط دوم درمان استفاده می‌شود (۸).

کاربامازپین در درمان تشنج پارشیال و عمومی ایدیوپاتیک یا سمپتوماتیک موثر است ولی در موارد صرع غایب و میوکلونیک ممنوعیت مصرف دارد (۱۰، ۱۴) و عوارض آن در حدود ۱۶٪ بیمارانی که این دارو را مصرف می‌کنند دیده می‌شود. عوارض این دارو وابسته به دوز است و عمدتاً هم در شروع درمان مشاهده می‌شوند (۱۱، ۱۳). سرگیجه، خواب‌آلودگی، تهوع، استفراغ، آستنی، آتاکسی، سردرد، بی‌اشتهایی بطور شایع دیده می‌شود. از عوارض مهم آن مشکلات کبدی و هماتولوژیک می‌باشد و لکوپنی پایدار در ۲٪ بیماران دیده می‌شود.

یکی دیگر از روشهای درمانی در کنترل تشنجات پارشیال اطفال استفاده از پریمیدون می‌باشد (۸). پریمیدون در تمامی انواع صرع به جز نوع صرع غایب مؤثر است ترکیب شیمیایی این دارو شبیه فنوباریتال است ولی اکسیژن موجود در گروه کربوکسی اوره با تم هیدروژن جایگزین شده است (۹).

حالت‌های خواب‌آلودگی، عدم تطابق و سرگیجه به طور شایع در شروع درمان مشاهده می‌شوند که با شروع دوز پائین در ابتدای درمان قابل پیشگیری‌اند. اکثر مسمومیت‌ها گذرا هستند و توسط بیمار تحمل می‌شوند. عوارض جانبی وابسته به دوز بوده و شبیه به فنوباریتال است (۱۱).

مطالعات مختلفی در رابطه با مقایسه سایر داروها با کاربامازپین بصورت تک دارویی در درمان تشنجات پارشیال صورت گرفته است.

در مطالعه‌ای که در انگلستان در مورد مقایسه بین دو داروی لاموتریژین و کاربامازپین صورت گرفت، تعداد ۲۶۰ بیمار (۱۳۱ نفر با لاموتریژین و ۱۲۹ نفر با کاربامازپین) به مدت یکسال تحت بررسی قرار گرفتند. این

مطالعه نشان داد که عوارض جانبی در کاربامازپین بیشتر از لاموتریژین است. شایع‌ترین علت قطع دارو بروز راش پوستی بود (۱۳٪ در مقابل ۹٪) و بروز خواب‌آلودگی نیز در دریافت‌کنندگان کاربامازپین بیشتر از لاموتریژین مشاهده شد (۲۲٪ در مقابل ۱۲٪). در نهایت اینطور نتیجه‌گیری شد که اثر بخشی لاموتریژین در کنترل تشنجات مشابه اثربخشی کاربامازپین است مضافاً بر اینکه تحمل داروی لاموتریژین برای بیماران راحت‌تر از کاربامازپین است (۵).

در مطالعه مشابه دیگری ۵۱ بیمار بصورت راندوم تحت درمان با کاربامازپین و ویگابترین قرار گرفتند که در نهایت داروی ویگابترین با توجه به عوارض جانبی کمتر و تحمل بهتر بعنوان خط اول درمان در مبتلایان به تشنج کمپلکس پارشیال، در مواردی که داروهای دیگر موثر واقع نشوند، یا تحمل نشوند قلمداد گردید (۱۲).

نتایج حاصل از ۴۴ مرکز اروپایی با ۴۵۹ بیمار که با دو داروی کاربامازپین و ویگابترین تحت مداوا قرار گرفته بودند نشان داد که از نظر عدم وقوع تشنج به فاصله زمانی ۶ ماه در بین دو گروه تفاوت قابل توجهی وجود ندارد و با آنکه تحمل ویگابترین بهتر از کاربامازپین بود، ولی عوارض روحی و روانی در مصرف‌کنندگان ویگابترین بیشتر از کاربامازپین مشاهده گردید.

این مطالعه نشان داد که داروی ویگابترین کم‌اثرتر از کاربامازپین در کنترل تشنجات پارشیال است اما تحمل آن توسط بیمار بهتر از کاربامازپین می‌باشد (۶).

مواد و روش‌ها:

این مطالعه به طریقه کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) انجام گرفته است که در آن تشنجات قبل و بعد از درمان مقایسه شده‌اند.

در این مطالعه بیماران با گروه سنی یک ماه تا ۱۸ سال با تشنجات پارشیال که بجز تشنج فعلی طی ۶ ماه گذشته حداقل یک یا بیشتر از یک بار تشنج پارشیال داشته‌اند، بر مبنای شرح حال، معاینه بالینی پس از گرفتن رضایت والدین وارد تحقیق شدند. تعداد ۴۰ بیمار

متوسط دفعات (تواتر) تشنج قبل از ورود به طرح در گروه کاربامازپین ۲/۵ بار طی ۶ ماه و در گروه پریمیدون ۲ بار طی ۶ ماه گذشته بوده است.

تواتر تشنج بعد از مرحله تیتراسیون تا پایان طرح در گروه کاربامازپین ۰/۳ بار و در گروه پریمیدون به ۰/۰۷ بار کاهش پیدا کرد که تفاوت بین این دو نیز معنی‌دار می‌باشد ($p < ۰/۰۵$).

EEG انجام شده در بیماران قبل از ورود به طرح در ۱۳ نفر از آنهائیکه داروی کاربامازپین دریافت کرده بودند و در ۱۱ نفر از آنهائی که داروی پریمیدون دریافت کرده بودند بصورت امواج اپی لپتفرم کانونی یا وسیع وجود داشت. در EEG که بعد از درمان اخذ شد در ۹ نفر از بیمارانی که داروی کاربامازپین و در ۴ نفر از بیمارانی که داروی پریمیدون دریافت کردند، غیر طبیعی با امواج اپی‌لیتفرم گزارش شد. که با توجه به اینکه یافته‌های EEG قبل از درمان تقریباً یکسان بوده است ولی پس از درمان، الگوی الکتروانسفالوگرافی پریمیدون بهتر از کاربامازپین بود. در تمامی افراد هر دو گروه تحت درمان با کاربامازپین و پریمیدون عوارض کبدی وجود نداشت.

از نظر بروز عوارض خونی تنها یک مورد آنمی خفیف در بیماران تحت درمان با پریمیدون و دو مورد آنمی خفیف در بیماران تحت درمان با کاربامازپین رؤیت شد که تفاوت معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری:

عوارض جانبی متعددی در مصرف‌کنندگان داروی کاربامازپین دیده شد که شیوع آن حدود ۱۶٪ بود. بخصوص عارضه جدی هماتولوژیک آن، از جمله آنمی آپلاستیک، هر پزشکی را در شروع تجویز این دارو با چالش‌های متعددی مواجه می‌سازد.

به همین دلیل طی سالیان گذشته مطالعات متعددی در رابطه با جایگزینی سایر داروهای ضد تشنج، بصورت درمان خط اول و منوتراپی در مقایسه با کاربامازپین صورت گرفته است. از جمله این مطالعات بررسی مارتین برودی که در سال ۱۹۹۵ در انگلستان انجام شد، این

شناسایی شدند که ۱۰ نفر به دلیل عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. بدین ترتیب ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند و بطور تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند و تحت درمان با پریمیدون و درمان با کاربامازپین قرار گرفتند.

دوز نگهدارنده برای کاربامازپین ۲۰-۲۵ mg/kg و برای پریمیدون ۱۵-۲۰ mg/kg و دوز شروع‌کننده یک چهارم دوز نگهدارنده بود و طی دوره ۲۰ روزه دوره تیتراسیون دوز نگهدارنده حاصل شد.

تواتر و مدت تشنج ثبت شده طی مدت ۶ ماهه قبل از ورود به طرح، با تواتر و مدت تشنج بعد از دوره تیتراسیون در طی دوره ۶ ماهه درمان با استفاده از آزمون t برای داده‌های زوج مورد مقایسه قرار گرفتند و $p < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

الکتروانسفالوگرافی و آزمایشات روتین قبل از ورود به طرح و طی دوره‌های یک ماه و ۶ ماهه پس از ورود به طرح نیز اخذ و با هم مقایسه شد.

نتایج:

در این مطالعه که آذر ماه ۱۳۷۹ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۱ انجام شد در شروع مطالعه تعداد ۴۰ نفر از بیماران با تشنجات پارشیال مورد شناسایی قرار گرفتند تعداد ۱۰ بیمار بدلیل عدم مراجعه از مطالعه حذف شدند. از تعداد ۳۰ بیمار باقی مانده، از نظر جنسی ۲۰ نفر پسر و ۱۰ نفر دختر بودند که از نظر سنی کمتر از ۱۸ سال سن داشتند. بیماران به صورت راندوم به دو گروه مساوی تقسیم شدند. تعداد ۱۵ بیمار تحت درمان با کاربامازپین و ۱۵ بیمار تحت درمان با پریمیدون قرار گرفتند.

متوسط مدت زمان تشنج قبل از شروع مطالعه در مصرف‌کنندگان پریمیدون ۴/۱ دقیقه و در گروه کاربامازپین ۵ دقیقه بوده است. پس از مرحله تیتراسیون متوسط مدت زمان تشنج در مصرف‌کنندگان پریمیدون به ۰/۳۷ دقیقه و در مصرف‌کنندگان کاربامازپین ۱/۶ دقیقه کاهش یافت. آزمون t نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین میانگین مدت زمان تشنج بین مصرف‌کنندگان دو داروی پریمیدون و کاربامازپین می‌باشد ($p < ۰/۰۵$).

EEG غیرطبیعی بصورت ظاهر شدن امواج اپی‌لپتیفرم داشتند که در گروه پریمیدون ۱۱ مورد بود، در پایان طرح در EEG اخذ شده از بیماران در گروه کاربامازپین ۹ نفر نوار مغزی غیر طبیعی داشته و این وضعیت غیرطبیعی در گروه پریمیدون فقط در ۴ نفر وجود داشت که این تغییر و بهبودی در گروه پریمیدون بیشتر و معنی‌دار بود ($p < 0/05$). در رابطه با عوارض جانبی داروها، در این مطالعه عارضه مهمی دیده نشد و اختلاف معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت.

با توجه به سه موفقیت حاصله ۱ - کاهش تواتر تشنج ۲ - کاهش در مدت زمان تشنج ۳ - بهبودی در الکوی الکتروانسفالوگرانی که در مصرف‌کنندگان پریمیدون دیده شد. پیشنهاد می‌شود در صورتیکه این نتایج در مطالعات گسترده‌تر نیز به اثبات برسد از پریمیدون بجای کاربامازپین در تشنجات پارشیال اطفال استفاده نمود.

تقدیر و تشکر:

در پایان لازم می‌دانیم تا از زحمات بی‌دریغ خانمها الهام بوشهری کارشناس ارشد اپیدمیولوژی و آقا مسئول محترم کتابخانه بیمارستان کودکان نهایت تشکر و قدردانی را بنمائیم.

مطالعه نشان داد که از داروی لاموتریژین می‌توان بصورت درمان منوتراپی و خط اول در کنترل تشنجات پارشیال اطفال استفاده کرد از طرفی عوارض جانبی لاموتریژین در مطالعه فوق کمتر از کاربامازپین بود. شایعترین عارضه جانبی کاربامازپین که در این بررسی گزارش شد، خواب آلودگی و بروز راش جلدی بود.

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پریمیدون اثرات بهتری در کنترل تشنجات پارشیال اطفال دارد. متوسط دفعات تشنج در گروه کاربامازپین قبل از ورود به طرح ۲/۵ بار طی ۶ ماه گذشته بود، که بعد از درمان به ۰/۳ بار کاهش یافت. متوسط دفعات تشنج در گروه پریمیدون قبل از ورود به طرح ۲ بار که به ۰/۰۷ بار کاهش یافت و نشان می‌دهد پریمیدون توانائی بهتری در کاهش تواتر تشنج داشته است. از طرفی این مطالعه نشان داد که مدت زمان تشنج (duration) نیز در گروه پریمیدون کاهش بیشتری یافته است. متوسط زمان تشنج قبل از ورود به طرح در گروه پریمیدون ۴/۱ دقیقه بود که بعد از درمان به ۰/۳۷ دقیقه کاهش یافت. متوسط زمان تشنج در گروه کاربامازپین ۵ دقیقه در هر بار تشنج به ۱/۶ دقیقه کاهش یافت که نشان‌دهنده این است که پریمیدون توانائی بیشتری در کاهش مدت زمان تشنج داشته است.

موفقیت سوم که در گروه پریمیدون در این مطالعه بدست آمد، بهبودی در الکوی الکتروانسفالوگرافی بیماران بود. قبل از ورود به طرح در گروه کاربامازپین ۱۳ نفر

References

منابع و مأخذ

1. Menkes JH, Sankar R, Paroxysmal Disorder. In: Menkes JH. Textbook of child neurology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2000:919-1026.
2. Acardi J, Shorvan SD. Intractable epilepsy. In: Engel Jr J, Pedly TA, eds. Epilepsy. A comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:1325-1331.
3. Aicardi J. Epilepsy in children. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
4. Robert H, Haslam A. The nervous system. In: Behrman RE, Kleigman RM. Jenson HB, ed. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000:1793-1825.
5. Brodie MJ. Double blind comparison of Lamotrigine and Carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*. 1995;25:476-479.
6. Chadwick-D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*. 1999;354(9172):13-19.

7. Holmes-GL. Critical issues in the treatment of epilepsy. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50 Suppl 5:S5-S16.
8. Mattson RH. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1995;36:13-26.
9. James O, Namara MC. Drugs effective in the therapy of the epilepsies, In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gillman's, The Pharmacologic basis of therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001:521-547.
10. Fenichel GM. Paroxysmal Disorders. In: Fenichel GM, ed. Clinical pediatric neurology. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:1-45.
11. Dreifuss FE. Partial seizure (Focal and multifocal). In: Swaiman KF, ed. Principles and Practice, Pediatric neurology. 3rd ed. St.Louis: Mosby; 1999:646-660.
12. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. Carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;25(3)257-262.
13. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian study Group for Childhood. *Epilepsia.* 1998;39(9)952-959.
14. Poter RJ, Meldrum BS. Antiseizure Drugs. In: Katzung BC. Basic & clinical pharmacology. New York: Mc Graw-Hill; 2001:395-418.

Archive of SID