

بررسی تأثیر پیراستام در کنترل حملات ریشه کودکان

دکتر محمود رضا اشرفی، دکتر محمود محمدی، دکتر رضا شروین بدو دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طبی کودکان

دکتر پریسا صالحی - دکتر رضا طلائی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهرین کیهانی دوست دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امام خمینی

دکتر سید حسن تنکابنی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان مفید

خلاصه

جهت بررسی تأثیر پیراستام بر حملات ریشه، ۳۲ کودک طی یک دوره ۶ ماهه در یک مطالعه کار آزمائی بالینی تحت بررسی قرار گرفتند. تشخیص حملات ریشه بر مبنای شرح حال، معاینه فیزیکی، نوار مغزی طبیعی و یافته‌های آزمایشگاهی گذاشته می‌شد. بر مبنای تصادف، به بیماران پلاسبو یا پیراستام داده شد. در هر دو گروه به موارد فقر آهن، آهن با دوز درمانی ۳-۶ mg/kg و در کودکان زیر ۲ سال، آهن پروفیلاکسی ۱-۲ mg/kg تجویز شد. پیراستام با دوز ۴۰ mg/kg یکبار در روز (۰/۱۵ cc/kg از محلول ۳۳/۳٪) و پلاسبو به میزان ۰/۱۵ cc/kg برای ۲ ماه تجویز شد. ۱۶ بیمار پیراستام و ۱۶ مورد پلاسبو دریافت داشتند. در کل، کنترل حملات ریشه در ۸۸ درصد گروه دریافت کننده پیراستام و ۱۰۰ درصد گروه دریافت کننده پلاسبو ملاحظه شد. کنترل قطعی حملات در ۶۰/۲٪ گروه پیراستام و ۶/۸٪ پلاسبو ملاحظه گردید. دو گروه از نظر یافته‌های آزمایشگاهی تفاوت معنی داری با هم نداشتند. در مقایسه دو گروه دریافت کننده پیراستام و پلاسبو (آزمون، $P=0.17$ ، $Chi^2=1.87$) تفاوت معنی داری بین پیراستام و پلاسبو در کنترل حملات ریشه ملاحظه نشد.

واژه‌های کلیدی ریشه - پیراستام - کنترل حملات - فقر آهن - تشنج

مقدمه

خونی در پاتوفیزیولوژی حملات ریشه در سال ۱۹۶۳ مطرح شد و کاهش حملات ریشه بدنال درمان با آهن شرح داده شده است (۳،۴). تاکنون درمان دارویی خاصی برای حملات ریشه یافت نشده است اگرچه گفته می‌شود ممکن است آتروپین در حملات ریشه سفید مؤثر باشد (۲).

در مطالعه‌ای که توسط Donma در ترکیه انجام شد پیراستام برای درمان حملات ریشه به عنوان درمانی بدون عوارض جانبی شرح داده شد (۵). پیراستام ساختمان شیمیایی شبیه به گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) دارد و در مورد اثرات آن، احتمال محافظت کورتکس مغز در برابر هیپوکسی را مطرح می‌نمایند.

این مطالعه برای بررسی تأثیر پیراستام در مقایسه با پلاسبو برای کنترل حملات ریشه در اطفال انجام شد.

حملات ریشه (Breath-Holding Spells) یکی از وقایع حمله ای غیرصرعی (Nonepileptic) paroxysmal events است. برخلاف نام آن که نگهداشتن ارادی تنفس در مرحله دم را متذکر می‌شود، طی این حملات تنفس حین بازدم و به طور غیرارادی نگهداشته می‌شود. شیوع حملات ریشه حدود ۴/۶ تا ۴/۷ درصد می‌باشد (۱). سن بروز آن ۶ تا ۱۸ ماهگی و در ۹۰ درصد موارد زیر ۲ سالگی می‌باشد (۲). فاصله بین حملات از چندین بار در روز تا یکبار در سال متغیر است. حملات ریشه به سه دسته کبود (cyanotic)، رنگ پریده یا سفید (Pallid) و مخلوط (Mixed) طبقه بندی می‌شوند.

حملات ریشه معمولاً پس از تحریکات احساسی از قبیل ترس، خشم، درد یا سرخوردگی و با گریه شدید شروع می‌شود. نقش کم

بیمارهای کودکان ایران

بیماران و روش بررسی

درصد) و ۵ مورد دچار حملات مخلوط (۱۵/۶ درصد) بودند. عامل آغازگر ریسه در ۱۱ مورد ضربه به سر، ۱۰ مورد سرخوردگی، ۷ مورد درد، ۳ مورد ترس و ۴ مورد سایر عوامل بود. در برخی از بیماران بیش از یک عامل شروع کننده وجود داشت. از ۳۲ بیمار تحت مطالعه، ۱۲ بیمار گروه دارو و ۱۳ بیمار در گروه پلاسبو سنجش سطح فریتین خون انجام شد. میانگین فریتین خون بیماران $37 \mu\text{g/L}$ بود. $45/5 \mu\text{g/L}$ در گروه دارو و $28/6 \mu\text{g/L}$ در گروه پلاسبو. از بین ۲۸ بیماری که در آنان سنجش هموگلوبین خون انجام شد در گروه دارو متوسط هموگلوبین $11/7 \text{ gr/dl} \pm 11/4$ و در گروه پلاسبو $12 \pm 1 \text{ gr/dl}$ بود ($p=0/3$). در گروه دارو متوسط قند خون $86 \pm 11/9 \text{ mg/dl}$ (Mean \pm Sd) و در گروه پلاسبو $94/4 \pm 14/3 \text{ mg/dl}$ و در گروه پلاسبو $8/9 \text{ mg/dl}$ و در گروه پلاسبو $9/6 \text{ mg/dl}$ بود.

پس از پایان ۲ ماه درمان، کنترل قطعی (عدم بروز حمله ریسه) در گروه پیراستام در ۱۰ مورد از ۱۶ مورد (۶۲/۵ درصد) و در گروه پلاسبو، در ۱۱ مورد از ۱۶ مورد (۶۸/۷ درصد) ملاحظه شد. ۴ بیمار در گروه پیراستام و ۵ بیمار در گروه پلاسبو کنترل نسبی حملات (تعداد حملات ریسه کمتر یا مساوی ۵۰ درصد حملات ۲ ماه قبل از درمان) داشتند. در ۲ مورد از گروه پیراستام، عدم کنترل (۱۲/۵ درصد) ملاحظه شد ولی در هیچکدام از بیماران گروه پلاسبو، عدم کنترل ملاحظه نشد. در مجموع، کنترل علائم (کنترل قطعی + کنترل نسبی) در ۱۴ بیمار گروه پیراستام (۸۷ درصد) و ۱۶ بیمار در گروه پلاسبو (۱۰۰ درصد) مشاهده شد (جدول ۱، ۳، ۲).

کنترل حملات ریسه با پیراستام در مقایسه با گروه کنترل (پلاسبو) ارتباط معنی داری نداشت. (آزمون $\chi^2=1/78$ ، $p=0/17$) همچنین ارتباط معنی داری بین کنترل حملات و جنس بیماران و نوع حمله ریسه آنان یافت نشد. در این مطالعه، برخلاف مطالعه Donma پیراستام در

در این مطالعه ۳۲ کودک با حملات ریسه مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران طی یک دوره ۶ ماهه از آبان ۸۱ لغایت فروردین ۸۲ به درمانگاه سرپایی کودکان و اعصاب کودکان بیمارستانهای مرکز طبی کودکان و مفید در تهران مراجعه کرده بودند. بیماران در این مطالعه که به روش کار آزمائی بالینی از نوع دو سو کور (Double-blind placebo-controlled clinical trial) انجام شد، تحت بررسی قرار گرفتند. تشخیص ریسه براساس شرح حال، معاینه فیزیکی، نوار مغز طبیعی و یافته‌های آزمایشگاهی گذاشته می‌شد. به بیماران به صورت تصادفی محلول پیراستام یا محلول پلاسبو به مدت ۲ ماه داده شد. پیراستام با دوز 40 mg/kg یک بار در روز تجویز شد. از بیماران، آزمایش سطح هموگلوبین خون، فریتین سرم، قند و کلسیم خون به عمل آمد. در صورت وجود فقر آهن، آهن درمانی (فروس سولفات 5 mg/kg/day - ۳ از آهن المنتال) و در کودکان زیر ۲ سال آهن پروفیلاکسی ($1-2 \text{ mg/kg/day}$) تجویز شد. ۱۶ بیمار پیراستام و ۱۶ بیمار پلاسبو (به صورت تصادفی) دریافت نمودند. پس از ۲ ماه، بیماران تحت بررسی مجدد از نظر کنترل حملات ریسه قرار گرفتند.

نتایج

سن بیماران بین ۳ ماه تا ۶ سال (سن متوسط ۲۲ ماه) بود. ۲۳ مورد از بیماران پسر و ۱۰ مورد دختر بودند (نسبت پسر به دختر ۲/۲ به ۱) (جدول ۱).

۲۱/۹ درصد بیماران، پدر و مادر منسوب (پسرخاله- دخترخاله، پسرعمو- دخترعمو، پسرعمه- دختردائی) بودند. همچنین ۷ مورد از ۳۲ مورد (۲۱/۹ درصد) سابقه خانوادگی ریسه در پدر یا مادر یا خواهران و برادران مثبت داشتند. از ۳۲ بیمار، ۲۴ بیمار دچار حملات سیانوتیک یا کبود (۷۵ درصد)، ۳ مورد حملات پالید یا سفید (۹/۴

جدول ۱ - مشخصات گروه های درمانی بیماران مورد مطالعه

پیراستام	پلاسبو	
۱۶	۱۶	تعداد بیماران (نفر)
۲۰/۷	۲۲/۳	میانگین سنی در شروع درمان (ماه)
		جنس
(۶۸/۷) ۱۱	(۳۱/۳) ۱۱	مذکر (نفر) (درصد)
(۶۸/۷) ۵	(۳۱/۳) ۵	مؤنث (نفر) (درصد)
۱۰	۸/۷	میانگین سنی در شروع اولین حمله (ماه)

جدول ۲ - نتایج درمان ۲ ماهه در بیماران مورد مطالعه

گروه دارو نفر (درصد)	کنترل قطعی حملات	کنترل نسبی حملات	عدم کنترل حملات
گروه دارو نفر (درصد)	۱۰ (۶۲/۵)	۴ (۲۵)	۲ (۱۲/۵)
گروه پلاسبو نفر (درصد)	۱۱ (۶۸/۵)	۵ (۳۱/۳)	-

Chi² = 2.15 P= 0.34

کنترل قطعی حملات = عدم وجود حملات ریشه
کنترل نسبی حملات = مساوی یا کمتر از ۵۰ درصد حملات ۲ ماه قبل از درمان، به جز گروه کنترل قطعی
عدم کنترل حملات = بیشتر از ۵۰ درصد حملات ۲ ماه قبل از درمان

جدول ۳ - کنترل حملات به طور کلی در بیماران مورد مطالعه

گروه دارو نفر (درصد)	کنترل حملات	عدم کنترل حملات
گروه دارو نفر (درصد)	۱۴ (۸۷/۵)	۲ (۱۲/۵)
گروه پلاسبو نفر (درصد)	۱۶ (۱۰۰)	-

Chi² = 1.87 P=0.17

کنترل حملات = کنترل قطعی + کنترل نسبی
عدم کنترل حملات = بیشتر از ۵۰ درصد حملات ۲ ماه قبل از درمان

مقایسه با پلاسبو تأثیر بهتری در کنترل حملات ریشه نداشت.

بحث

پیراستام مشابهت ساختاری با یک نوروترانسمیتر مهارتی بنام GABA (گاما آمینو توتیریک اسید) دارد. از آنجائیکه گابا سبب کاهش آزاد سازی گلو تامات (نوروترانسمیتر تحریکی) که بر اثر هیپوکسی و ایسکمی به مقادیر بیشتر در مغز ترشح می شود، می گردد، این احتمال مطرح شده است که پیراستام سبب محافظت کورتکس در برابر هیپوکسی می گردد (۱۱، ۱۰).

از طرفی، به نظر می رسد پیراستام سبب افزایش کنترل کورتیکال به مناطق ساب کورتیکال بخصوص تالانسفال می گردد (۱۲). پیراستام در مشکلات یادگیری، اختلالات شخصیت، اختلالات رفتاری و فکری، سندرم داون، افت تحصیلی و نقائص عملکردی مغزی و فلج مغزی اسپاستیک استفاده شده است (۱۰، ۱۴، ۱۵) و از طرفی عارضه جانبی خاصی از آن گزارش نشده است (۱۵). در مطالعه Donma از پیراستام به عنوان درمان مؤثری در حملات ریشه ذکر شده است (۹۲/۳ درصد کنترل حملات در برابر ۲۹/۷ درصد در گروه پلاسبو). نکته قابل توجه در مطالعه ما، پاسخ درمانی قابل توجه هم در گروه دارو و هم در گروه پلاسبو بود و پیراستام در مقایسه با پلاسبو تأثیر بهتری در کنترل حملات ریشه نداشت. البته حملات ریشه، حملات دوره ای می باشند و به صورت متناوب رخ می دهند. بنابراین پاسخ یا عدم پاسخ درمانی به دارویی خاص، در مدت زمان محدود معیار قابل اعتمادی برای قبول یا ردیک دارو نمی باشد. بنابراین در مورد تأثیر پیراستام در کنترل حملات ریشه نیاز به مطالعات گسترده تر و در زمان طولانی تری می باشد.

حملات ریشه (Breath-Holding Spells)، از گروه وقایع حمله ای غیرصرعی (Non-epileptic events) در ابتدای کودکی می باشند. طبق گزارشات قبلی ریشه در پسرها شایعتر است (۶). در مطالعه Donma نسبت پسر به دختر، ۱/۳ به ۱ بوده است. در مطالعه ما، نسبت پسر به دختر، ۲/۲ به ۱ بود. طبق گزارش M.S. Bhatia، ۱۰٪ بیماران دچار ریشه، سابقه خانوادگی مثبت از نظر ریشه داشتند (در مقایسه با ۴ درصد گروه کنترل کودکان فاقد ریشه) (۷). در مطالعه ما، در ۲۱/۹ درصد بیماران، سابقه خانوادگی ریشه مثبت بود. در مطالعه ما شیوع عوامل شروع کننده به ترتیب ضربه به سر ۳۴/۴ درصد، سرخوردگی ۳۱/۳ درصد، درد ۲۱/۹ درصد، خشم ۱۵/۶ درصد، ترس ۹/۴ درصد و سایر عوامل ۱۲/۵ درصد بودند. در برخی بیماران بیش از یک عامل باعث شروع حملات می شد. در مطالعه Bhatia شیوع خشم، ۶۶ درصد، سرخوردگی ۲۴ درصد و زمین خوردن ۵ درصد در برانگیختن حملات ریشه مؤثر بود. آنمی به عنوان یک فاکتور همراه با حملات ریشه، مخصوصاً نوع سیانوتیک گزارش شده است و همچنین بهبود یا کاهش حملات ریشه بدنبال درمان آنمی گزارش شده است (۸، ۹). در مطالعه ما تنها ۳ بیمار از ۳۲ بیمار (۹/۳ درصد) فقر آهن بر اساس مقادیر فریتین خون (در مقایسه با مقادیر مرجع) داشتند.

ABSTRACT

Efficacy of Piracetam in Treatment of Breath-Holding Spells

MR Ashrafi, MD, M Mohammadi, MD, R Shervin-Badve, MD

Tehran University of Medical Sciences, Children's Medical Center

Diagnosis of breath-holding spells was made for all cases by medical history, physical examination, electroencephalogram, and laboratory findings.

Piracetam or placebo was administered to patients on a randomized basis. Therapeutic dose of iron (3-6 mg/kg) was administered in both groups of patients with iron deficiency and prophylactic dose of iron (1-2 mg/kg) was administered in children under 2 years of age. Piracetam in a dose of 40 mg/kg/day (0.15 cc/kg of 33.3% suspension) and placebo in a dose of 0.15 cc/kg was administered once daily for a period of 2 months. Of the 32 children enrolled, 16 received piracetam and 16 received placebo.

An overall control of breath-holding spells was observed in 87% of the patients in the group taking piracetam as compared with 100% in the group taking placebo. Complete control of spells was observed in 60.2% of piracetam group and 68.8% of placebo group. Laboratory findings revealed no significant difference between the 2 groups. No significant difference was observed between the 2 groups in the control of breath holding spells ($\chi^2 = 1.87, P = 0.17$).

Key words Breath holding spells, Piracetam, Iron deficiency, Clinical efficacy

منابع

1. Lombro CT, Lerman P: Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 39: 563, 1967
2. DiMarzio FJ Jr: Breath-holding spells in childhood. *Am J Dis Child* 146: 125, 1992
3. Holowach J, Theurston DL: Breath-holding spells and anemia. *Nengjmed*. 268-21, 1983
4. Daoud AS, Batieha A, AL-Sheyyab, M et al: Effectiveness of Iron therapy on Breath-holding spells. *J Pediatr* 547-550, 1997
5. Donma MM: Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 18: 14-15, 1998
6. Apak S: Childhood Epilepsy. Pp 110-1. Sanal Publishing, Istanbul 1986
7. Bhatia MS et al: Breath-holding spells: and analysis of 50 cases. *Indian Pediatrics* 27: 1073-1079, 1990
8. Poets CF, Samuels MP, Wardrop CA et al. Reduced haemoglobin levels in infants presenting with apparent life-threatening event: A retrospective investigation. *Acta paediatr* 81: 319-21, 1992
9. Colina KF, Abelson HT: Resolution of breath-holding spells with treatment of concomitant anemia. *J Pediatr* 126: 395-7, 1995
10. Geber J, Cop J, Cvitanovic B et al: The effect of piracetam on the recurrent inhibition of motor neurons. *Nevrologija* 39: 163-8, 1990
11. Sweetman SC: Martindale - The Complete Drug Reference. 33rd ed. Pp 1652 (13124-x), 2002
12. Vernon MW, Sorkin EM: Piracetam: An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging* 1: 17-35, 1991
13. Goulijev AH, Senning A: Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Rev* 19: 180-222, 1994
14. Maritz NG, Muller FO, Pompe HF: Piracetam in the management of spasticity in cerebral palsy. *S Afr Med Tydskrif* 53: 889-91, 1978
15. Pellock JM: Antiepileptic drug therapy in the United States. *Neurology* 45(suppl2): 17-24, 1995