

مقایسه اثرات درمانی سابریل (ویگابترین) و ACTH در درمان اسپاسم شیرخواران

دکتر سوزان امیرسالاری - دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) - بیمارستان بقیه الله
دکتر محمد غفرانی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان کودکان مفید

خلاصه

اسپاسم شیرخواران (IS) یک سندرم صرعی اختصاصی برای سن شیرخوارگی است. با توجه به پاسخ ضعیف این نوع تشنج به داروهای مرسوم ضد صرع، تلاش جهت پیدا کردن داروهای جدیدتر ادامه دارد. در این مطالعه یک بررسی در ۵۰ شیرخوار ۲ تا ۲۴ ماهه مبتلا به IS انجام شده است. بیماران به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم گردیده اند و اثرات درمانی و عوارض جانبی سابریل با ACTH در آنان مقایسه شده است. بعد از ۶ هفته درمان در گروه سابریل قطع کامل تشنجهای در ۲۸٪ و کاهش فرکانس آنها در ۴۰٪ از بیماران مشاهده شد، در گروه ACTH قطع کامل تشنجهای در ۹/۴۰٪ و کاهش فرکانس آنها در ۴۵/۵٪ از بیماران مشاهده گردید. بنابراین در میزان پاسخ بالینی بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. عوارض دارویی در ۱۶٪ از بیماران گروه سابریل و ۸۷/۸٪ از بیماران گروه ACTH مشاهده شد. این اختلاف معنی دار و حاکی از زیاد بودن عوارض ACTH در مقایسه با سابریل است. به علت احتمال بروز محدودیت غیر قابل برگشت در میدان بینایی که ارزیابی آن در شیرخواران مقدور نیست هنوز نمی توان استفاده از سابریل را به عنوان خط اول درمان در IS پیشنهاد نمود.

واژه‌های کلیدی: اسپاسم شیرخواران - هیپس آریتمی - سابریل - ACTH

مقدمه

Hypsarrhythmia) است. این اختلال به صورت یک الگوی زمینه‌ای نامنظم و سازمان دهی نشده است که از امواج بلند دامنه و نیز امواج نیزه‌ای به صورت غیرهمزمان و غیرریتمیک و متنوع از نظر مدت و توپوگرافی تشکیل شده است. باید توجه داشت که وجود هیپس آریتمی برای IS اختصاصی نیست و همچنین در تعداد محدودی از بیماران اسپاسم‌های بالینی بدون همراهی با هیپس آریتمی مشاهده شده است.

اسپاسم شیرخواران نسبت به انواع داروهای مرسوم ضد تشنج مقاوم است (۷،۶). به علت پیش آگهی بد در IS، معمولاً بعد از تشخیص درمان به سرعت و به صورت تهاجمی شروع می شود. درمان زودرس به خصوص برای رمیسیون کامل اسپاسم‌ها و پرهیز از ایجاد اختلالات عصبی روانی از اهمیت زیادی برخوردار است (۷).

اسپاسم شیرخواران نوع خاصی از تشنج است که با یک سری انقباضات عضلانی ناگهانی در گردن، تنه و اندامها مشخص می شود. شایعترین سن شروع بین ۳ و ۸ ماهگی است. در نیمی از بیماران تکامل ذهنی تا زمان شروع تشنج طبیعی است و در ما بقی تأخیر قطعی یا احتمالی وجود دارد (۱). نهایتاً عقب ماندگی ذهنی و فلج مغزی به ترتیب در ۷۵٪ و ۵۰٪ از بیماران با IS رخ می دهد (۳،۲). میزان بروز IS تقریباً ۲ تا ۵ نفر از هر ۱۰۰۰ تولد زنده است (۵،۴). این نوع تشنج از نظر علائم بالینی به سه فرم فلکسور، اکستانسور و مخلوط و از نظر اتیولوژیک به سه گروه سمپتوماتیک، کریپتوژنیک و ایدیوپاتیک طبقه بندی می گردد. الگوی کلاسیک نوار مغزی (EEG) در این بیماران هیپس آریتمی

در جدول ۱ داروهایی که در درمان IS مؤثر گزارش شده‌اند خلاصه شده است. از سال ۱۹۵۶ ژل ACTH به صورت موفقیت آمیز در درمان IS به کار رفت و هنوز هم به عنوان درمان اصلی در این بیماری به کار می‌رود اما به علت وجود عوارض زیاد از جمله ایجاد هیپرتانسیون، هیپرگلیسمی، افزایش استعداد به عفونت‌ها و حتی خونریزی دستگاه اعصاب در بین پزشکان تمایل زیادی برای استفاده از داروهای جدیدتر و بی‌خطرتر وجود دارد.

جدول ۱: داروهای مورد استفاده در اسپاسم شیرخواران

First-line therapy
Evidence from randomized controlled studies
Vigabatrin
Adrenocorticotrophic hormone
Prednisone
Nitrazepam
Evidence from open label studies
Pyridoxine
Valproate
Zonisamide
Add on therapy
Evidence from randomized controlled studies
Valproate
Evidence from open label studies
Felbamate
Lamotrigine
Topiramate

روش کار

از شیرخواران ۲ ماهه تا ۲ ساله مبتلا به IS که از اول مهر ۱۳۷۸ تا اول مهر ۱۳۸۰ به درمانگاه اعصاب کودکان بیمارستان مفید مراجعه نمودند ۵۰ شیرخوار وارد مطالعه شدند و بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم گردیدند. ۲۵ نفر از آنها تحت درمان با سابریل (گروه آزمایش) و ۲۵ نفر دیگر تحت درمان با ACTH (گروه شاهد) قرار گرفتند. هیچ یک از این بیماران قبلاً تحت درمان با ACTH یا سابریل قرار نگرفته بودند. در ابتدای مطالعه سه نفر از گروه شاهد به دلیل بروز عوارض دارویی شدید (دو نفر به علت هیپرتانسیون شدید و یک نفر به علت عفونت شدید) از مطالعه کناز گذاشته شدند. همه بیماران به مدت ۴ روز جهت انجام اقدامات آزمایشگاهی،

معاینات روزانه، شروع درمان و توجیه خانواده در بیمارستان بستری شدند. گروه شاهد تحت درمان با ACTH صنعتی (longactingTetracosectide) به مقدار ۱ IU/kg/day در یک دوز واحد روزانه به صورت عضلانی قرار گرفتند. گروه آزمایش تحت درمان با قرص سابریل به مقدار ۱۰۰-۵۰ IU/kg/day در دو دوز منقسم روزانه قرار گرفتند. در هر دو گروه دارو را تا ۳ هفته ادامه دادیم، در صورتی که پاسخ مناسبی مشاهده نگردید به تدریج آن را کاهش داده قطع نمودیم، اما در صورت وجود پاسخ مناسب در گروه شاهد ACTH را تا ۳ هفته دیگر به صورت یک روز در میان ادامه دادیم و سپس دارو را به تدریج کاهش داده در مدت ۱۰ روز قطع نمودیم، اما در گروه آزمایش سابریل را برای مدت طولانی (حدود یکسال) ادامه دادیم. برای تمام این بیماران قبل از شروع درمان آزمایشهای روتین تشنج (قند، کلسیم، الکترولیت‌ها، منیزیم) و CBC، آزمایشات اختصاصی (کروماتوگرافی آمینواسیدهای خون و ادرار، کروماتوگرافی قندهای ادرار، لاکتات و آمونیاک سرم، اندازه‌گیری گازهای خون، تست فونکسیون تیروئید و در بعضی بیماران بررسی TORCH)، EEG و Brain CT Scan انجام گردید. اندازه‌گیری فشار خون در طی بستری بودن هر روز و بعد از ترخیص هفته‌ای دو بار به طور سرپائی انجام می‌شد. توزین بیماران در روز اول بستری بودن و سپس در پایان هفته‌های ۳ و ۶ به طور سرپائی انجام می‌شد. در پایان هفته‌های ۳ و ۶ در مورد وجود عوارض احتمالی مانند خواب‌آلودگی، تحریک‌پذیری و خنده‌های غیر طبیعی از والدین سؤال می‌شد و نیز بیمار از نظر وجود سایر عوارض مثل چهره کوشینگوئید، هیرسوتیسم و علائم عفونت معاینه می‌گردید. معیار در پاسخ به درمان عبارت بود از قطع کامل اسپاسم‌ها یا کاهش حملات اسپاسم (به میزان ۵۰٪ یا بیشتر نسبت به زمان شروع درمان) و از نظر EEG اصلاح نسبی یا برطرف شدن کامل هیپس آریتمی در نظر بود.

در آنالیز آماری برای مقایسه داده‌های کیفی در دو گروه از Pearson Chi-Square استفاده شد. در مواردی که فراوانی خانه‌ها کمتر از ۵ بود از Fishers Exact Test استفاده شد و برای مقایسه داده‌های کمی در دو گروه Independent Sample T-Test بکار رفته است. در این بررسی آماری $P\text{-Value} < 0.05$ معنی‌دار تلقی شده است.

نتایج

در این تحقیق ۵۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. ۳ نفر از ابتدای مطالعه به دلیل عوارض شدید دارویی از مطالعه خارج شدند، از ۴۷ نفر باقیمانده، ۲۵ نفر (۵۳٪) در گروه سابریل و ۲۲ نفر (۴۶٪) در گروه ACTH بوده‌اند. میانگین سنی در گروه سابریل $5/3 \pm 11$ و در

گروه ACTH $5 \pm 11/5$ بود که این اختلاف معنی دار نیست. ۲۳ نفر (۴۸/۹٪) از بیماران پسر و ۲۴ نفر (۵۱/۱٪) دختر بودند. از نظر اتیولوژیک ۳۴ بیمار (۷۲/۳٪) مبتلا به نوع سمپتوماتیک و ۱۳ بیمار (۲۷/۷٪) مبتلا به نوع کریپتوژنیک بودند. از نظر انواع بالینی ۱۵ بیمار (۳۱/۹٪) مبتلا به نوع فلکسور و ۶ بیمار (۱۲/۸٪) مبتلا به نوع اکستانسور و ۲۶ بیمار (۵۵/۳٪) مبتلا به نوع مخلوط بودند. از نظر نتایج تصویربرداری مغزی ۸ بیمار (۱۷٪) دارای Brain CT - Scan طبیعی، ۲۳ بیمار (۷۰/۲٪) دچار آتروفی مغزی و ۶ بیمار (۱۲/۸٪) دچار سایر اختلالات ساختمانی مغز بودند. از نظر پاسخ بالینی به درمان بعد از ۳ هفته در گروه سابریل قطع کامل تشنجها ۳۲٪ و کاهش فرکانس تشنجها (به میزان ۵۰٪ یا بیشتر) ۴۴٪ بود اما در گروه ACTH این اعداد به ترتیب ۶۳/۶٪ و ۲۲/۷٪ بودند (جدول ۲). بعد از ۶ هفته درمان در گروه سابریل قطع کامل تشنجها ۲۸٪ و کاهش فرکانس آنها ۴۰٪ بود اما در گروه ACTH این اعداد به ترتیب ۴۰/۹٪ و ۴۵/۵٪ بود (جدول ۳). اختلاف موجود در میزان پاسخ بالینی در دو گروه بعد از ۳ و ۶ هفته درمان معنی دار نمی باشد. از نظر وضعیت EEG قبل از درمان در گروه سابریل ۵۲٪ اختلال شدید (هیپس آریتمی)، ۱۶٪ اختلال متوسط و ۳۲٪ اختلال خفیف وجود داشت، در گروه ACTH این اختلالات به ترتیب ۶۸/۲٪، ۲۲/۷٪

و ۹/۱٪ از بیماران وجود داشت (جدول ۴). از نظر EEG بعد از درمان در گروه سابریل ۲۶٪ بهبودی کامل، ۴۴٪ بهبودی نسبی و ۲۰٪ عدم تغییر مشاهده شد. در گروه ACTH ۴۰/۹٪ بهبودی کامل، ۳۶/۴٪ بهبودی نسبی و ۲۲/۷٪ عدم تغییر مشاهده شد (جدول ۵). اختلاف موجود در میزان بهبود وضعیت EEG بین دو گروه معنی دار نیست. از نظر عوارض دارویی احتمالی در مصرف کنندگان سابریل محدود شدن میدان بینایی است که متأسفانه در شیرخواران قابل ارزیابی نیست. عارضه دیگر سابریل ایجاد خنده های بلند است که در ۱۶٪ از بیماران این گروه مشاهده شده است. در گروه ACTH افزایش غیرطبیعی وزن در ۳۱/۸٪، ایجاد چهره کوشینگوئید در ۲۵/۳٪ و هیپرتانسیون در ۱۸/۲٪ از بیماران مشاهده شد. این عوارض در گروه سابریل وجود نداشت، در مورد عوارض فوق اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود دارد. در گروه ACTH هیرسوتیسم در ۴/۵٪ و ابتلاء به عفونت در ۴/۵٪ از بیماران وجود داشت اما عوارض فوق در گروه سابریل مشاهده نشد (در موارد عوارض فوق اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست). در مجموع عوارض دارویی در ۱۶٪ از بیماران گروه سابریل و

جدول ۲: توزیع فراوانی پاسخ بالینی به درمان بعد از سه هفته درمان

در دو گروه سابریل (آزمایش) و ACTH (شاهد)

گروهها	پاسخ به درمان			افزایش در تعداد تشنجها
	فراوانی درصد	قطع کامل تشنج	کمتر از ۵۰٪ کاهش در تعداد تشنجها	
سابریل	۳۲	۸	۶	۰
ACTH	۶۳/۶	۱۴	۳	۰

df=۲

P = ۰/۰۸ (اختلاف معنی دار نیست)

جدول ۳: توزیع فراوانی پاسخ بالینی به درمان بعد از شش هفته درمان

در دو گروه سابریل (آزمایش) و ACTH (شاهد)

گروهها	پاسخ به درمان			افزایش در تعداد تشنجها
	فراوانی درصد	قطع کامل تشنجها	کمتر از ۱۵۰٪ کاهش در تعداد تشنجها	
سابریل	۲۸	۷	۷	۱
ACTH	۴۰/۹	۹	۳	۰

df=۳

P = ۰/۵۱ (اختلاف معنی دار نیست)

جدول ۵: توزیع فراوانی گروه‌های درمانی سابریل و ACTH بر حسب وضعیت الکتروآنسفالوگرافی

قبل از درمان

گروه	وضعیت EEG قبل از درمان		
	اختلال شدید (هیپس آرتیمی)	اختلال متوسط (هیپس آرتیمی اصلاح شده)	اختلال جزئی بدون اختلال
سابریل	۱۳ ۵۲٪	۴ ۱۶٪	۸ ۳۲٪
ACTH	۱۵ ۶۸٪	۵ ۲۲٪	۲ ۹٪

df=۲ P = ۰/۱۵ (اختلاف معنی دار نیست)

لازم است که عوارض جانبی ACTH به خوبی شناخته شده و قابل درمان هستند، آنها همچنین با قطع دارو قابل برگشتند، اما در حال حاضر روشی برای تعیین ایجاد محدودیت در میدان بینائی شیرخواران که از عوارض شایع سابریل است وجود ندارد و این عارضه احتمالاً برگشت ناپذیر است، لذا هنوز هم بهتر است استفاده از ACTH به عنوان انتخاب اول در IS ادامه یابد اما در صورت بروز عوارض دارویی شدید، می‌توان سابریل را به عنوان یک آلترناتیو درمانی مؤثر در نظر داشت. البته در صورتی که در آینده معلوم شود این دارو سبب نقص در میدان بینائی شیرخواران نمی‌شود، سابریل یک داروی ایده‌آل برای درمان IS خواهد بود.

۸۱/۸٪ از بیماران گروه ACTH مشاهده شده است (این اختلاف معنی دار است $P=0/001$) (جدول ۶).

بحث

مطالعات مختلفی که مستقیماً اثربخشی دو داروی سابریل و ACTH را مقایسه کرده‌اند نشان دهنده اثربخشی مشابه دو دارو (۸) یا ارجحیت ACTH بوده‌اند (۹). در این مطالعات گزارش شده که سابریل بهتر از ACTH تحمل می‌شود و عوارض جانبی کمتری نسبت به ACTH دارد (۹،۸). مطالعه ما نیز نشان داد که میزان پاسخ بالینی و بهبود الکتروآنسفالوگرافیک در دو دارو مشابه و عوارض جانبی در مصرف‌کنندگان سابریل بسیار کمتر است. البته توجه به این نکته

جدول ۵: توزیع فراوانی گروه‌های درمانی سابریل و ACTH بر حسب

وضعیت الکتروآنسفالوگرافی بعد از درمان

گروه	وضعیت EEG بعد از درمان		
	بهبود کامل	بهبود نسبی	بدون تغییر
سابریل	۹ ۳۶٪	۱۱ ۴۴٪	۵ ۲۰٪
ACTH	۹ ۴۰٪	۸ ۳۶٪	۵ ۲۲٪

df=۲ P = ۰/۸۸ (اختلاف معنی دار نیست)

جدول ۶: توزیع فراوانی گروه‌های سابریل (آزمایش) و ACTH (شاهد)

بر حسب وجود یا عدم وجود عوارض دارویی

گروه	عوارض دارویی	
	وجود دارد	وجود ندارد
سابریل	۱ ۱۶٪	۲۱ ۸۴٪
ACTH	۱۸ ۸۱٪	۴ ۱۸٪

df=۱ P=۰/۰۰۱ (اختلاف معنی دار است)

بیمارهای کودکان ایران

ABSTRACT

A Comparative Study between Sabril (Vigabatrin) and ACTH in Treatment of Infantile Spasms
Susan Amirsalari, MD Baghiat-ol-lah University of Medical Sciences, Dept of Pediatrics
M Ghofrani MD Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Mofid Children's Hospital

Infantile spasms (IS) is an age specific epileptic syndrome. With respect to poor response of IS to conventional antiepileptic drugs, scientists tend to find new effective drugs.

In this study, 50 infants with IS in the age group of 2-24 months, were divided randomly into two equal groups, treated with Sabril or ACTH and compared for clinical efficacy and drug side effects.

After sixth week of treatment in Sabril group there was 28% complete remission and 40% reduction in seizure frequencies while in ACTH group there was 40.9% complete remission and 45.5% reduction in seizure frequencies, showing no significant difference between clinical responses in the two groups. Drug side effects were seen in 16% of patients in Sabril group and 81.8% of those in ACTH group. These differences were significant from statistical point of view.

Unfortunately, it is impossible to evaluate visual field constriction, a probable irreversible side effect of Sabril. This justifies the use ACTH as the first line of treatment in IS.

منابع

1. Menkes JH, Sarnat HB: Child Neurology. 6th ed. Pp 941-945, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2000
2. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y et al : West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history. Pediatrics 65 : 81-8, 1985
3. Riikonen R: A long-term follow up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. Neuropediatr 13: 14-23, 1982
4. Riikonen R, Donner M: Incidence and aetiology of infantile spasms. J Child Neurol 6 : 355 - 64, 1991
5. Rantala H, Putkonen T: Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 40: 286-9, 1999
6. Pinsard N: Encephalopathies epileptiques évaluatives du nourrisson: Rev Electroencephalography. Neurophysiol Clin 11 : 419-424, 1981
7. Lombroso C: A prospective study of infantile spasms: Clinical and therapeutic correlates. Epilepsia 24: 135-158, 1983
8. Cannon D, Butler W, Mumtordy et al: Neuropathologic findings in patients receiving long term Vigabatrin therapy for chronic intractable epilepsy. J Child Neurol 6(suppl): 2517-24, 1991
9. Wehrab G, Bolthanser E, Schriever et al: Visual field constriction is not limited to children treated with Vigabatrin. Neuropediatrics 30: 130-2, 1999