

## تاثیر فنوباربتال (کوتاه مدت) در پیشگیری از تکرار تشنج در مرحله حاد بیماری تب دار در کودکان با تب و تشنج ساده

دکتر محمد برزگر: دانشیار گروه کودکان، تیم پژوهشی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

E-mail: mm\_barzegar@yahoo.com

دکتر نسترن کیوانچهر: پزشک عمومی

### چکیده

**زمینه و هدف:** تب و تشنج شایعترین اختلال تشنجی دوران کودکی می باشد. تب و تشنج ساده به تشنج ناشی از تب که ژنرالیزه بوده و کمتر از ۱۵ دقیقه طول کشیده و در طی ۲۴ ساعت تکرار نشود، گفته می شود. متأسفانه ۲۰-۱۵٪ موارد تشنج در ۲۴ ساعت اول همان بیماری تب دار تکرار می شود. این مطالعه جهت بررسی میزان تاثیر و سالم بودن فنوباربتال در پیشگیری از تکرار تشنج در مرحله حاد بیماری تب دار در کودکان بستری شده با تب و تشنج ساده انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی کودکانی که از لحاظ عصبی سالم بوده و با تشخیص اولین حمله تب و تشنج ساده در بیمارستان کودکان بستری شدند در دو گروه مورد (دریافت کننده فنوباربتال) و شاهد (بدون فنوباربتال) قرار گرفتند. برای گروه مورد (۱۰۰ نفر) در مرحله حاد بیماری تب دار ابتدا فنوباربتال به میزان ۱۰ mg/kg وزن بدن (حداکثر تا ۲۰۰ mg) بولوز به طریقه عضلانی و بعد از ۱۲ ساعت ۵ mg/kg/day خوراکی تا فروکش کردن تب داده شد. گروه شاهد (۱۰۰ نفر) فنوباربتال دریافت نکردند. میزان تکرار تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار در دو گروه با هم مقایسه شدند. از آزمون کای دو جهت تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

**یافته ها:** گروه های مورد و شاهد از نظر متغیرهای سن، جنس، سابقه بستری نوزادی، علل ایجاد کننده تب، سابقه خانوادگی تب و تشنج و صرع همگن بوده و اختلاف معنی دار نداشتند. در گروهی که فنوباربتال دریافت نکرده بودند (گروه شاهد) در ۱۵ کودک (۱۵٪) تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار تکرار شد، در حالیکه در گروه دریافت کننده فنوباربتال (گروه مورد) فقط در یک مورد (۱٪) تشنج تکرار شد. ( $p < 0/001$ ). عارضه جدی ناشی از فنوباربتال در گروه مورد مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** فنوباربتال در کودکان با تب و تشنج ساده از تکرار تشنج در طی مرحله حاد بیماری تب دار پیشگیری می کند.

**کلید واژه ها:** تب تشنج، فنوباربتال، عود

### مقدمه

تب و تشنج شایعترین اختلال تشنجی دوران کودکی است که در ۵-۲٪ کودکان رخ می دهد (۱). کمیته خاصی که در سال ۱۹۸۰، به تعریف تب و تشنج پرداخت آن را چنین معرفی نمود: رویدادی که در شیرخوارگی و اوایل کودکی معمولاً در فاصله ۳ ماهگی تا ۵ ماهگی حادث شده، با تب همراه بوده و قرینه ای دال بر عفونت درون جمجمه یا علت مشخصی برای آن یافت نمی شود. تشنجات همراه با تب در کودکانی که قبلاً به تشنجات بدون تب گرفتار آمده اند از شمول این پدیده مستثنی است (۲).

از نظر بالینی تب و تشنج به دو گروه ساده و کمپلکس تقسیم می شود تب و تشنج ساده به تشنج ناشی از تب که ژنرالیزه بوده و

کمتر از ۱۵ دقیقه طول کشیده و در طی ۲۴ ساعت تکرار نشود، گفته می شود که ۸۵-۸۰٪ موارد تب و تشنج را شامل می شود. در صورتیکه تشنج فوکال باشد، یا بیشتر از ۱۵ دقیقه طول بکشد و یا در ۲۴ ساعت تکرار شود، تب و تشنج کمپلکس اطلاق می شود. که شامل ۲۰-۱۵٪ موارد تب و تشنج می باشد (۳). این تقسیم بندی از این لحاظ اهمیت دارد که عود تب تشنج در نوع کمپلکس بیشتر می باشد (۴، ۵). بعضی از مولفین برای پیشگیری از عود تشنج استفاده از داروهای ضد تشنج را در نوع کمپلکس توصیه می کنند (۴، ۵). اگرچه تب و تشنج ساده بخودی خود دارای پیش آگهی عالی بوده و موجب آسیب مغزی

تب و تشنج شایعترین اختلال تشنجی دوران کودکی است که در ۵-۲٪ کودکان رخ می دهد (۱). کمیته خاصی که در سال ۱۹۸۰، به تعریف تب و تشنج پرداخت آن را چنین معرفی نمود: رویدادی که در شیرخوارگی و اوایل کودکی معمولاً در فاصله ۳ ماهگی تا ۵ ماهگی حادث شده، با تب همراه بوده و قرینه ای دال بر عفونت درون جمجمه یا علت مشخصی برای آن یافت نمی شود. تشنجات همراه با تب در کودکانی که قبلاً به تشنجات بدون تب گرفتار آمده اند از شمول این پدیده مستثنی است (۲).

در طی این مدت ۲۰۳ کودک با تشخیص تب و تشنج ساده بستری شدند که سه مورد آنها با توجه به یافته های مایع مغزی نخاعی، بعنوان عفونت سیستم عصبی مرکزی از مطالعه حذف شدند. در گروه مورد (۱۰۰ نفر) که بطور متوالی در ۴ ماه اول بررسی بستری شدند، در طی مرحله حاد بیماری تب دار علاوه بر تب بر (استامینوفن) و پاشویه جهت کاهش تب بیماران، فنوباریتال با مقدار اولیه ۱۰ mg/kg ( حداکثر تا ۲۰۰mg ) بطریقه عضلانی و ۱۲ ساعت بعد از دوز اولیه به مقدار ۵ mg/kg روزانه منقسم در دو دوز مساوی، بطریقه خوراکی تا فروکش کردن تب داده شد و بعد از قطع تب، فنوباریتال بطور دفعاً قطع شد. در گروه شاهد ۱۰۰ نفر که در طی سه ماه بعدی مطالعه بطور متوالی در بخش بستری شدند، فقط تب بر (استامینوفن)، و پاشویه جهت کاهش تب استفاده شده و فنوباریتال دریافت نکردند. تمام بیماران (گروه شاهد و مورد ) به مدت سه روز بعد از بستری پیگیری شدند. اندازه گیری سطح خونی فنوباریتال مقدور نبود. اطلاعات راجع به خصوصیات فردی و مشخصات تشنج و سابقه فامیلی در پرسشنامه مربوطه جمع آوری شد و از آزمون کای دو برای تجزیه و تحلیل نتایج استفاده شد.

### یافته ها

در طی مدت ۷ ماه بررسی، ۲۰۳ کودک با تشخیص اولیه، اولین تب و تشنج ساده بستری شدند. سه بیمار با توجه به یافته های مایع مغزی نخاعی بعنوان عفونت سیستم عصبی مرکزی، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در هیچ کدام از بیماران اختلال الکترولیتی توجیه کننده تشنج یافت نشد. هردو گروه مورد و شاهد از نظر متغیرهای سن، جنس، سابقه بستری نوزادی، مشخصات تشنج، سابقه فامیلی تب و تشنج یا تشنج بدون تب در خانواده همگن بودند و اختلاف معنی داری از نظر این متغیرها بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

نمی شود، معهدا در صورت تکرار آن احتمال وقوع صرع پایدار تبی وجود دارد که بالقوه خطرناک بوده و می تواند موجب آسیب مغزی شود. لذا با توجه به نکات فوق الذکر، منطقی بنظر می رسد که در حد امکان از تکرار تشنج، با استفاده از روشهای سالم پیشگیری کرد. رژیم درمانی قابل قبول و مورد اجماع برای این منظور وجود ندارد. بعضی از مولفین استفاده از شیاف دیازپام را توصیه نموده اند (۵)، معهدا با نظر به اینکه دیازپام محلول در چربی می باشد، بعد از تجویز آن به سرعت در چربی بدن توزیع شده و سطح خونی آن کاهش پیدا نموده و ممکن است بعد از ۳۰-۱۵ دقیقه، سطح سرمی درمانی ضد تشنج نداشته و تشنج عود کند (۶)، بنابراین منطقی بنظر می رسد که از داروی ضد تشنج سالم با نیمه عمر طولانی تر استفاده شود. با توجه به نیمه عمر طولانی فنوباریتال (۱۰۰-۸۰ ساعت) (۷)، در این مطالعه تاثیر آن بر میزان تکرار تشنج در طی همان بیماری تب دار در بیماران بستری شده با تب تشنج ساده مورد بررسی قرار گرفته است. هم چنین عوارض ناشی از تجویز کوتاه مدت دارو و قطع سریع آن نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

### مواد و روش

نحوه انجام مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی شاهددار بود. تمام کودکانی که از نظر تکامل عصبی حرکتی سالم بوده و با اولین حمله تب و تشنج ساده از اول آبان ۱۳۸۲ تا آخر اردیبهشت ۸۳ (بمدت ۷ ماه) در بخش اعصاب بیمارستان کودکان بستری شدند، وارد مطالعه شدند. تشخیص تب و تشنج ساده براساس شرح حال و با رد سایر علل داده شد. در تمام کودکان زیر ۱۸ ماه و آنهایی که از نظر بالینی علائم تحریک منثر داشتند، بذل مایع نخاعی جهت رد کردن عفونت سیستم عصبی مرکزی بعمل آمد. در کودکان زیر یکسال بطور روتین، سطح کلسیم، قند خون و سدیم خون اندازه گیری شد. در کودکان با اسهال و استفراغ نیز سطح سدیم اندازه گیری شد.

جدول ۱: مقایسه متغیرهای مورد بررسی در گروه شاهد و مورد

P	گروه شاهد		متغیر
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۳۴۷	۲۵/۶۵±۱۸/۴۱	۲۸/۲۳±۲۰/۱۹	سن (متوسط ماه)
۰/۵۷۰	۵۳ (۵۳٪)	۵۷ (۵۷٪)	جنس
	۴۷ (۴۷٪)	۴۳ (۴۳٪)	پسر دختر
۰/۷۶۲	۷ (۷٪)	۹ (۹٪)	دارد
	۹۳ (۹۳٪)	۹۱ (۹۱٪)	ندارد
۰/۸۵۰	۳۳ (۳۳٪)	۳۸ (۳۸٪)	دارد
	۵۷ (۵۷٪)	۶۲ (۶۲٪)	ندارد
۰/۲۵۱	۷۰ (۷۰٪)	۶۰ (۶۰٪)	تونیک کلونیک ژنرالیزه
	۱۳ (۱۳٪)	۲۱ (۲۱٪)	تونیک
	۱۷ (۱۷٪)	۱۹ (۱۹٪)	آتونیک

خطرناک بوده و می تواند اثرات سوء ماندگار در مغز ایجاد نماید (۹) منطقی بنظر می رسد که بطریقه سالم از تکرار تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تدار پیشگیری کرد. در چندین بررسی فنوباریتال کوتاه مدت در پیشگیری از تشنج بعدی در مرحله حاد بیماری تب دار مورد استفاده قرار گرفته است.

در یک مطالعه در سال ۱۹۷۷ توسط Pearce و همکاران، به کودکانی که با تب تشنج بستری شده بودند، فنوباریتال به مقدار اولیه  $15 \text{ mg/kg}$  بطریقه عضلانی و یا خوراکی دادند، و مشاهده کردند که سطح درمانی دارو بعد از ۹۰ دقیقه حاصل می شود (۱۰). در مطالعه دیگر Sternowsky و همکاران در سال ۱۹۸۱ به ۴۱ کودک که با تب تشنج ساده بستری شده بودند فنوباریتال به مقدار اولیه  $10 \text{ mg/kg}$  بطریقه خوراکی و یا  $15 \text{ mg/kg}$  به طریق عضلانی دادند و بعد از ۱۲ ساعت از دوز اولیه فنوباریتال به مقدار  $5 \text{ mg/kg}$  روزانه تا فروکش کردن تب دادند، و نتیجه گرفتند که در صورتی که فنوباریتال به مقدار اولیه  $15 \text{ mg/kg}$  بطریقه خوراکی داده شود بعد از ۹۰ دقیقه سطح خونی درمانی  $15 \mu\text{g/ml}$  ایجاد می کند، در صورتیکه این مقدار دارو به طریق عضلانی استفاده شود بعد از ۴۰ دقیقه این سطح خونی را ایجاد می کند (۱۱). در دو مطالعه دیگر مشابه مطالعات فوق، نتایج مشابهی حاصل شده است (۱۲، ۱۳).

در مطالعه دیگر Sopo و همکارانش، نشان دادند که دادن فنوباریتال با مقدار اولیه  $10 \text{ mg/kg}$  بطریقه عضلانی و سپس  $5 \text{ mg/kg}$  بطریقه خوراکی تا فروکش کردن تب، از تکرار تشنج در طی همان بیماری تب دار پیشگیری می کند. در این مطالعه سطح خونی دارو اندازه گیری نشده بود (۱۴).

با وجود اینکه اندازه گیری سطح خونی فنوباریتال در بیماران ما مقدور نبود، معهدا با توجه به اینکه روش مطالعه ما مشابه مطالعات فوق الذکر بوده، بنظر می رسد این روش درمانی با ایجاد سطح خونی درمانی از تکرار تشنج پیشگیری کرده است، معهدا ضرورت دارد که در مطالعه دیگر سطح خونی دارو نیز اندازه گیری شود. خوشبختانه عارضه جانبی جدی در حین درمان و بعد از قطع ناگهانی آن در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. و با نظر به اینکه عوارضی نظیر اختلال رفتاری و شناختی و احتمالاً کاهش بهره هوشی ناشی از مصرف طولانی و مزمن دارو می باشد، در استفاده کوتاه مدت از این دارو، این عوارض اهمیت چندانی ندارد. اینکه آیا تجویز فنوباریتال در مرحله حاد بیماری تب دار، تأثیری در راجعه شدن تب و تشنج و پیش آگهی دراز مدت آن دارد یا خیر، نیازمند به بررسی طولانی مدت می باشد.

### نتیجه گیری

فنوباریتال به مقدار اولیه  $10 \text{ mg/kg}$  بطریقه عضلانی سپس  $5 \text{ mg/kg}$  روزانه تا فروکش کردن تب می تواند روش سالم و موثر برای پیشگیری از تکرار تشنج در مرحله حاد همان بیماری تب دار باشد.

از ۱۰۰ نفر گروه مورد ( دریافت کننده فنوباریتال ) فقط یک بیمار (۱٪) دچار تشنج مجدد در بیمارستان شد که بصورت تب و تشنج ساده بود و کودک بعد از یک روز با حال عمومی خوب مرخص شد. از ۱۰۰ نفر گروه شاهد در ۱۵ مورد (۱۵٪) در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار، تشنج تکرار شد که در یک مورد بصورت صرع پایدار تیبی بود. مورد اخیر پسر ۴ ساله بود که با اولین حمله تب تشنج ساده بستری ولی در بیمارستان تشنج مجدد کودک بصورت صرع پایدار که مدت ۴۰ دقیقه طول کشید تکرار شد. خوشبختانه تشنج کودک کنترل شد و با حال عمومی خوب مرخص شد. اختلاف بین دو گروه مورد و شاهد از نظر تکرار تشنج در طی مرحله حاد همان بیماری تب دار، چشمگیر و معنی دار بود ( $p < 0.001$ ). خوشبختانه در گروه مورد، عارضه جدی در طی مصرف و قطع ناگهانی فنوباریتال رخ نداد.

### بحث

فنوباریتال از سال ۱۹۱۲ بعنوان داروی ضد تشنج مصرف می شود. این دارو نسبت به داروهای مشابه دیگر، بادرصد بیشتری اثرات سدا تیبی و اختلالات رفتاری ایجاد می کند. معهدا مسمومیت سیستمیک پائین، نیمه عمر طولانی و ارزان بودن از مزیت های عمده آن نسبت به سایر داروهای ضد تشنج می باشد. اثر ضد تشنجی فنوباریتال با تقویت اثر مهار گابا آمینوبوتریک اسید (GABA) اعمال می شود. این دارو روی گیرنده پست سیناپتیک (GABA) کانال کلر عمل کرده باعث می شود که بمدت طولانی این کانال ها بازمانند و یون های منفی بیشتری داخل سلول شده و منجر به هیپرپلاریزاسیون غشاء می شود (۷).

حدود ۴۵٪ فنوباریتال به پروتئین های پلاسما متصل می شود. و حدود ۲۵٪ آن بدون تغییر از طریق کلیه ها ترشح می شود و بقیه در کبد به پاراهیدروکسی فنوباریتول متابولیزه می شود که یک متابولیت غیرفعال (از نظر تشنجی) می باشد. مدت زمان لازم برای رسیدن به سطح اوج پلاسما می آن از ۶-۱ ساعت متغیر است و سطح خونی درمانی آن  $10 - 30 \mu\text{g/ml}$  می باشد عوارض جانبی خطیر آن بصورت سندرم استیون جانسون و کم خونی مگالوبلاستیک در کمتر از ۱٪ بیماران دیده می شود (۷).

یکی از موارد استفاده از فنوباریتال پیشگیری از عود تب تشنج در کودکان می باشد، معهدا با توجه به اینکه مصرف طولانی مدت آن در کودکان عوارضی چون اختلال شناختی و ادراکی، بیش فعالی و کاهش بهره هوشی ایجاد می کند و با نظر به ماهیت و سیرخوش خیم تب تشنج ساده استفاده طولانی از این دارو برای پیشگیری از عود تشنج معمول نمی باشد (۴، ۵).

مطالعات متعدد دلالت بر این دارد که تشنج در طی مرحله حاد همان بیمار تب دار در ۲۰-۱۵٪ موارد مجدداً تکرار می شود (۴، ۵) و در بعضی از مطالعات این تکرار تشنج تا ۳۰٪ نیز می باشد (۸) با نظر به اینکه صرع پایدار تیبی، یک چهارم (۱/۴) تمام موارد صرع پایدار کودکان را تشکیل داده و این حالت بالقوه

## References

1. Wallace SJ. Febrile seizures. In: Wallace sh ed. *Epilepsy in children*. 1 ed, London, Capamn & Hall medical, 1996; PP: 185 – 198.
2. Consensus Development conference on febrile seizures proceedings *Epilepsia*, 1981; 2: 377 – 381.
3. Baumann RJ. Technical report: Treatment of the child with simple febrile seizure. *J pediatr*, 1999, 103(6): e86.
4. Duchowng M. Febrile seizures. In: Wyllie E ed: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, 3rd ed Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; PP: 601 – 607.
5. Arzimanoglon A. Guerrini R. Aicardi J: Aicardi's *Epilepsy in Children*. 3rd ed, Philadelphia, Lippincutt Williams & Wilkins, 2004: 220 – 234.
6. Arzimanoglon A. Guerrini R. Aicardi J. *Aicardis Epilepsy in Children*. 3rd ed, Philadelphia, Lippincutt Williams & Wilkins, 2004: 255.
7. Bourgrris M. Phenobarbital and Primidone. In Wyllie E ed. *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 3rd ed Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 869-879.
8. Ling SG: Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of tropical pediatr*, 2000; 20(9): 227 – 30.
9. Majtal J. Shinnar S: Febrile status epilepticus. *J Pediatr*, 1990; 86:611-616.
10. Pearce JL. Sharman JR. Foster RM: Phenobarbital in the acute management of febrile convulsions. *J pediatr*, 1977; 60(4pt 2): 569 - 72.
11. Sternowsky HJ. Lagenstein I: Phenobarbital in febrile convulsions of children. *Dtsch Med Wochenschr*, 1981; 106(2): 49 – 51.
12. Autret E. Billard C. Gold F. Langrer J. Breteau M: Use of Phenobarbital by the oral route in the acute and maintainance treatment of convulsions in children. *Arch Fr Pediatr*, 1983; 40(70): 579- 83.
13. Brachet-Liermain A, Goutieres F. Aicardi J. Absorption of Phenobarbital after the intramuscular administration of single doses in infants. *J Pediatr*, 1975; 87(4): 624 – 6.
14. Sopo SM, Pearei MA, Celestini E, Stabile A. Short – term prophylaxis of febrile convulsion. *Actae paediatrica scandinavica*, 1991, 8: 248- 9.