

# بررسی ۱۰ ساله درمان اسپاسم شیرخواران در مرکز طبی کودکان با کلونازپام، استروئید و ترکیب هر دو

دکتر ابوالفضل نصیریان، دانشیار نورولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران.

## The Result of the Treatment of Infantile Spasm After Two Year Follow-up Review of 45 Cases in Ten Past Years ABSTRACT

In the past ten years, 45 cases of Infantile spasm treated in our center. From these patients, 15 cases received only steroid, other 15 cases only clonazepam, and the rest, a combination of clonazepam and steroid.

All patients were observed for two years. This is a retrospective study, the data being extracted from patients' record. A number of patients were treated in ambulatory and the others were patients of the hospital. The result of comparison of optimal control of seizures are as follows: 1- in "Only steroid group" 27 percent of the patients were free of seizure 2- In "Only clonazepam group" 28 percent showed no seizure 3- In "combined clonazepam and steroid group" 39% were seizure-free.

Based on this trial we believe that treatment of infantile spasm with combined steroid and clonazepam is better than any of them alone.

Considering these results, we believe that the treatment of infantile spasm with a combination of steroid and clonazepam is preferable to these drugs.

**Key Words:** Infantile spasm; clonazepam; steroid; seizure; combination therapy.

## چکیده

طی ۱۰ سال گذشته ۴۵ مورد بیمار مبتلا به حملات اسپاسم شیرخواران در مرکز طبی کودکان تحت بررسی و درمان قرار گرفتند. در ۱۵ مورد این بیماران مخلوطی از کلونازپام و کورتیکواستروئید، در ۱۵ مورد کلونازپام به تنهایی و در ۱۵ مورد استروئید به تنهایی بکار برده شد. بیماران حداقل دو سال تحت نظر قرار گرفتند. هدف از این مقاله اولاً مقایسه آماری بیماران از نظر سن و جنس و علل احتمالی حملات و سن بیماران هنگام شروع عارضه و طرح EEG و عاقبت بیماران ما با آمارهای خارجی و در ثانی بررسی اثر درمانی مخلوطی از کلونازپام و استروئید و بکار بردن هر کدام

از این داروها به تنهایی و نتایج بدست آمده است. مطالعه بصورت گذشته‌نگر و با استفاده از پرونده‌های بیماران می‌باشد که عده‌ای سرپایی و عده بستری و درمان شدند. در نهایت مشاهده شد که فرق چندانی بین بیماران ما و آمار بیمارانی که در مراکز دیگر گزارش شده‌اند وجود ندارد ولی مشخص گردید بیمارانی که تحت درمان با مخلوطی از کلونازپام و استروئید قرار گرفته‌اند نتایج درمانی بهتر از مشابهین خارجی بوده است.

بطور خلاصه می‌توان گفت در حالی که نتیجه عالی (بدون تشنج بودن) با کاربرد پردنیزون به تنهایی ۲۷٪ و کلونازپام به تنهایی ۲۸٪ می‌باشد با مصرف مخلوطی از کلونازپام و

نهایت بین ۸۰ تا ۹۰٪ آنها در آینده درجات مختلفی از عقب ماندگی رشد تکاملی دارند. در EEG اکثر آنها طرح Hypsarrhythmia به صورت امواج Slow و Sharp و Spike نامنظم وجود دارد (۶). این نوع EEG در سن ۳ تا ۶ ماهگی شایعتر می‌باشد (۷).

گاهی هم در EEG تغییرات فوکال دیده می‌شود که نشان‌دهنده یک ضایعه پاتولوژیک فوکال می‌باشد. CT و MRI و PET می‌توانند به کشف ضایعات مغزی کمک کنند، بطوری که در ۷۰ تا ۸۰٪ آنها آتروفی مغزی وجود دارد (۸).

از نظر درمانی داروهای مختلفی بکار می‌روند ولی تاکنون هیچ دارویی وجود ندارد که ۱۰۰٪ مؤثر باشد. داروهایی که در اولویت قرار دارند عبارتند از: استروئیدها (۹) و ACTH (۱۰)، بنزدیازپین‌ها مثل کلونازپام و نیترازپام و کلوبازام (۱۱)، سدیم والپورات (۱۲) و یگاباترین (۱۳، ۱۴) و گاهی لاموتریزین و بعضی داروهای فرعی مثل استازولامید و ویتامین B<sub>۱۲</sub>، ایمونوگلوبولین، که هر کدام از داروهای فوق به درجاتی در کنترل بیماری مؤثر واقع می‌شوند (۱۵).

در مواقعی هم که ضایعه مشخص در مغز وجود داشته باشد می‌توان از عمل جراحی سود برد.

## روش و مواد

در ده سال گذشته ۸۰ بیمار مبتلا به حملات اسپاسم شیرخواران تحت بررسی و درمان قرار گرفتند. عده‌ای از آنان بدلائل مختلف از جمله عدم پیگیری مداوم و عدم انجام آزمایشات تشخیصی ضروری و یا عدم اجرای دستورات درمانی از مطالعه حذف شده‌اند و ۴۵ مورد که کاملاً تحت کنترل بودند جهت بررسی انتخاب گردیدند.

مواردی که مورد توجه قرار گرفت عبارتند از: سن هنگام شروع عارضه، جنس، وضعیت رشد تکاملی قبل از شروع بیماری، نوع EEG بدست آمده، چگونگی پاسخ آنها به درمان انجام شده، عاقبت بیماران از نوع و شدت سکل‌های باقی مانده و علل احتمالی ایجاد حملات. در پایان مقایسه‌ای با آمارهای خارجی مشابه صورت گرفت که در جداول مخصوص ثبت شده‌اند.

این مسأله نشان‌دهنده موفقیت این نوع درمان نسبت به درمانهای دیگر می‌باشد. با توجه به اینکه حملات اسپاسم شیرخواران یکی از بدخیم‌ترین حملات تشنجی هستند و اغلب منجر به عقب‌ماندگی رشد تکاملی می‌شوند این روش درمانی برای دستیابی به نتایج درمانی بهتر توصیه می‌شود.

## مقدمه

حملات اسپاسم شیرخواران یک نوع اختلال تشنجی است که مربوط به دوران شیرخوارگی و اوایل کودکی می‌باشد (۱). اولین بار بوسیله آقای West در سال ۱۸۴۱ که فرزند خودش مبتلا بود این سندرم شرح داده شد. مبتلایان به این بیماری اغلب عقب‌ماندگی عقلی دارند و EEG آنها طرح Hypsarrhythmia نشان می‌دهد. لذا مجموعه سه علامت، حملات اسپاسم اندامها و عقب‌ماندگی عقلی و حرکتی و طرح Hypsarrhythmia در EEG را تریاد West هم می‌گویند. انسیدانس این عارضه در آمریکا حدود  $\frac{1}{6000}$  تا  $\frac{1}{4000}$  زایمانهای زنده متولد شده می‌باشد (۱).

اهمیت این بیماری از این نظر است که اولاً تشنجات نسبت به داروها مقاوم هستند و در ثانی بین ۷۵ تا ۹۳٪ بیماران مبتلا عقب‌ماندگی دارند. حملات ممکن است به سه صورت Flexor یا Extensor و یا مخلوطی از دو نوع باشند. شروع حملات اغلب ناگهانی و دوطرفه و قرینه هستند شایعترین نوع حملات بصورت فلکسور ۵۵٪ و بعد نوع مخلوط ۴۰٪ و کمتر از همه نوع اکستانسور در ۵٪ موارد می‌باشد (۲).

این حملات در پسرها تقریباً ۶۰٪ و دخترها ۴۰٪ اتفاق می‌افتد. سن شروع بیماری دوران شیرخوارگی است و ۸۵٪ موارد قبل از یک سالگی می‌باشد (۳).

از نظر علت هنوز هیچ فاکتور اتیولوژیک مشخص نشده که صددرصد در ایجاد این بیماری مؤثر باشد (۴).

بیماران از نظر اتیولوژی به دو دسته ایدیوپاتیک و سمپتوماتیک تقسیم می‌شوند (۵). در مطالعات انجام شده ۴۰٪ موارد ایدیوپاتیک و ۶۰٪ از نوع سمپتوماتیک هستند. اکثر این بیماران قبل از شروع بیماری مشکل عصبی دارند و عده کمی هم ممکن است قبل از شروع نرمال باشند. ولی در

مشخص - بروز مشکلات عصبی دیگر - اثر درمانی کلونازپام -  
اثر درمانی استروئید - اثر درمانی مخلوطی از کلونازپام و  
استروئید - مقایسه آمارهای بدست آمده با مشابهین خارجی.

مخصوص ثبت شده اند.  
جداول عبارتند از شیوع بیماری از نظر جنس - سن شروع  
حملات اسپاسم شیرخواران - وجود فاکتورهای اتیولوژیک

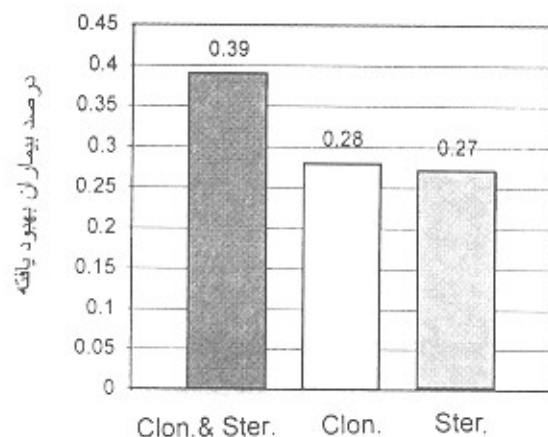
جدول مقایسه‌ای بیماران مطالعه شده در مرکز طبی کودکان با آمارهای خارجی

مطالعه انجام شده	تعداد بیمار	سن بیماران و درصد آن	جنس بیماران	فاکتورهای اتیولوژیک	EEG بصورت	انواع جواب	جواب عالی در	جواب عالی در
				ایدیوپاتیک	هیسپاریتمی	دیگر تشنج	درمان با	درمان با
				سمپتوماتیک		همراه	استروئید	استروئید
						بیماری	استروئید	استروئید
Gibbs et al. 1954	۲۳۸	۶-۱ ماه	مذکر ۶۰٪ مؤنث ۲۰٪	۵۶٪	۴۴٪	۶۶٪	۱۹٪	۲۲٪
Drukman 1995	۷۳	۶-۱ ماه	مذکر ۵۲٪ مؤنث ۴۸٪	۳۶٪	۶۴٪	۷۰٪	۱۶٪	۲۹٪
Ladwig, et al. 1962	۱۶	۷-۲ ماه	مذکر ۷۰٪ مؤنث ۳۰٪	۴۸٪	۵۲٪	۶۰٪	۲۳٪	۲۵٪
Jeavon et al 1973	۱۵۰	۲۰-۲ ماه	مذکر ۶۹٪ مؤنث ۳۱٪	۳۰٪	۶۰٪	۵۸٪	۲۲٪	۲۶٪
مرکز طبی کودکان ۱۳۷۸	۳۵	۶-۱ ماه	مذکر ۶۶٪ مؤنث ۳۳٪	۳۳٪	۶۷٪	۷۳٪	۲۳٪	۲۷٪

## بحث

با توجه به اینکه حملات Infantile Spasms، بدخیم‌ترین نوع اپی‌لپسی هستند (۷) و اگر حملات ادامه داشته باشند پرونوستیک عارضه بدتر شده و احتمال شیوع عقب‌ماندگی رشد تکاملی افزایش می‌یابد، دانشمندان بطور مداوم جهت کشف درمان مناسب‌تر برای این عارضه تلاش می‌کنند. در همین راستا بطور تجربی به عده‌ای از بیماران کلونازپام به تنهایی و عده‌ای را استروئید به تنهایی و عده دیگر را مخلوطی از کلونازپام و استروئید تجویز نمودیم و پس از دو سال پیگیری بیماران و بررسی مکرر مشخص شد که اثر درمان مخلوط استروئید و کلونازپام بهتر از کلونازپام و استروئید به تنهایی می‌باشد. بطوری که جواب عالی (بدون تشنج شدن) با کلونازپام به تنهایی ۲۸٪ و با استروئید به تنهایی ۲۷٪ و با مصرف مخلوطی از استروئید و کلونازپام ۳۹٪ بود. البته با

با استفاده از آزمون‌های آماری، نتایج حاصل از مقایسه روش درمانی مخلوط کلونازپام بعلاوه استروئید نسبت به روش‌های کلونازپام و استروئید به تنهایی، با تعداد نمونه موجود اختلاف معنی دار نشان نداد.



فردار نتایج درمانی بیماران مبتلا به اسپاسم شیرخواران

شده و کلونازپام ادامه می‌یافت و عوارض بسیار کم بود، لذا توصیه می‌شود از این روش درمانی با اطمینان استفاده شود. امید است، با جمع آوری نمونه‌های بیشتر در آینده، امکان بررسی‌های دقیق‌تر از نظر متودولوژی فراهم گردد.

آماری، معنی دار نگردید لکن نتایج بدست آمده، در حد مناسب، راهنمایی کننده است. لازم به تذکر می‌باشد که چون مصرف استروئید به مدت طولانی ایجاد عوارضی به صورت کورتینیسم می‌کند (۱۰) در بیماران ما ۶ ماه اول مخلوطی از کلونازپام و کورتون مصرف می‌شد. بعد بتدریج استروئید قطع

## منابع

- 1- Gregory L, Holmes and federico vigevano. Infantile spasms. Epilepsia: Acomprehensive textbook. edited by J. engel. TR. and TA pedley. lippincott-Raven publishers. philadelphia 1997.
- 2- Toseph R, Lacy J. Kiffin penry infantile spasms 1979 by raven press books, LTD USA.
- 3- Jeavons PM, Livet Mo west syndrome: Infantile spasms In: Roger J, Bureau M Dreifuss FE, perret A, wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence. London: John libbey; 1992: 1-65.
- 4- Alvarez LA, Shinnars, Moshe SI. Infantile spasms due to unilateral cerebral infrets. Pediatrics 1987;79:1024-1026.
- 5- Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: Perspective on the putative role of Brain adrenalaxis. Ann Neurol 1993;33:231-236.
- 6- Lombroso CT, Fejerman, Benign myoclonus of early infancy Ann Nerol. 1977;1:138-143.
- 7- Dulac O, Plouinp, Jambaque I. Predicting favorable outcome in idiopathic west syndrome epilepsy 1993;34: 747-756.
- 8- Chugani HT, shewmon DA, Sanka R, Chen BJ, Phelps ME. Infantile spasms II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. Ann Neurol 1992 31:212-219.
- 9- Holmes GL, Weber DA. Effect of ACTH on seizure susceptibility in the developing brain. Ann Neurol 1986; 20:82-88.
- 10- Hrachovy RA, Frost JD, Kellawary p, zion TA. Double blind study ACTHVs prednisone therapy in infantile spasms. J Pediatr 1983;103:641-645.
- 11- Dreifuss F, farwell J, Holmes G, et al. Infantile spasms: A comparative trial of nitrazepam and corticotropin. Arch neurol 1986;4-3:1107-1100.
- 12- Bachman DS. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. Arch neurol 1982;39:49-52.
- 13- Appleton RW. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. Neurology 1993;43(suppl): 29-23.
- 14- Cironc, Dulaxo, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. J child Neurol 1991;6:52-59.
- 15- Bellman M. Infantile spasms. In: Pedley Ta, Meldrum BS, editors. Recent Advances in Epilepsy. edinbungh: Churchill-livings tone;1983:773-138.