پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۲, پي در پي ۵۶ ، صفحات ۱۰۱ تا ۱۰۵
خرداد و تير ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۵/۹
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۳/۲

بررسي اثر پردنيزولون كمكي بر صرع مقاوم به درمان كودكان

دكتر فرهاد محولاتي شمس آبادي[1] *، دكتر وحيد امين زاده[2]، دكتر محمد غفراني [3]

چكيده

سابقه و هدف: *هرچند تجويز استرويید، درماني مؤثر براي سندرم صرعي اسپاسم شيرخواران مي باشد، ولي گزارشات محدودي راجع به تأثير پردنيزولون در ساير سندرم هاي صرعي كودكان و بخصوص سندرم هاي صرعي مقاوم به درمان وجود دارد. جهت بررسي اثر پردنيزولون دركنترل تشنجات مقاوم دوران كودكي اين كارآزمايي باليني روي ۳۵كودک با تشنج مقاوم به درمان انجام گرديد.*

مواد و روش ها: *اين كارآزمايي باليني از نوع قبل و بعد، روي ۳۵كودک با تشنج مقاوم به درمان مراجعه كننده به بيمارستان كودكان مفيد تهران درفواصل زماني مهر ۱۳۸۳ لغايت مهر۱۳۸۴ انجام گرديد. ۱۲بيمار دختر و ۲۳ بيمار پسر با ميانگين سني ۴/۷ سال (محدوده سني ۱ تا ۱۲سال) وارد مطالعه شدند. تشنجات اين بيماران با وجود كاربرد حداقل ۴ داروي ضد تشنج به طور رضايت بخش كنترل نشده بود. پردنيزولون با دوز ۱ تا ۲ ميلي گرم به ازاي هر كيلوگرم وزن روزانه به مدت ۱۲ هفته (۶ هفته روزانه و سپس به همان مقدار به صورت يک روز در ميان به مدت ۶ هفته ديگر) همراه با داروي ضد صرعي قبلي بيماران تجويز گرديد. به والدين آموزش داده شد تا تعداد تشنجات كودک را در دفترچه يادداشت نمايند.*

يافته ها: *در پايان دوره درماني در ۲۸% عدم پاسخ و ۷۱% پاسخ به درمان (۴۹% كنترل كامل و۲۳% كاهش بيشتر از۵۰% درفركانس تشنج) مشاهده شد. بهترين پاسخ درماني در صرع ايديوپاتيک (۹۵%) و ابسنس آتيپيک (۸۶%) و كمترين تأثير درصرع علامت دار ميوكلونيک (۵۴%) بود. عوارض ناخواسته از قبيل بدخلقي و اختلال رفتاري، افزايش وزن و خونريزي دستگاه گوارشي در ۸ مورد و صورت كوشينگوييد در۱۴ مورد ملاحظه گرديد كه همه عوارض با قطع دارو از بين رفتند.*

نتيجه گيري: *درمان با پردنيزولون، روش مؤثر و مطمئني جهت كنترل تشنجات مقاوم كودكان مي باشد و بايستي بصورت جايگزين در درمان كودكان بزرگتر با صرع مقاوم مد نظر قرار گيرد.*

واژگان كليدي: *پردنيزولون ، صرع مقاوم ، درمان كمكي*

مقدمه

تشنج يكي ازشايع ترين علل مراجعه بيماران به بخش اعصاب اطفال است كه شيوع آن ۶-۴ مورد در۱۰۰۰كودک است (۱). صرع مقاوم از مشكلات عمده اعصاب اطفال مي باشد و با اين كه حدود۷۰ تا ۸۰% تشنج ها پس از مدتي كنترل مي شوند ولي كنترل بقيه موارد مشكل يا غير ممكن است (۲). روشهاي دارويي و غير دارويي مختلفي براي درمان اين بيماري مورد استفاده قرار مي گيرد، ولي به رغم استفاده ازداروهاي ضد تشنجي سنتي ۲۰ تا۳۰% حملات صرعي به خوبي كنترل نمي شوند و با وجود عرضه داروهاي جديد ضد تشنج، صرف نظر از هزينه مالي آنها، باز هم مشكل عدم كنترل صرع پا برجاست (۲و۳). از روشهاي غير دارويي به جراحي و رژيم كتـوژنيـک مي توان اشاره كرد. روش جراحي

۱ *. نويسنده مسؤول : استاديار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران، خيابان شريعتي، بيمارستان كودكان مفيد، بخش اعصاب اطفال. تلفن:۰۹۱۲۱۰۹۹۷۵۸ ، نمابر:۰۲۱۲۲۲۰۲۵۴ . E -mail:fmshamsa@yahoo.com**
۲ . استاديار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي گرگان
۳ . استاد، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-10-31]

براي درصد كمي از صرع هاي مقاوم مناسب ومقدور است (۴) و در حال حاضر با توجه به تجربه ناكافي، پرهزينه و پيچيده و مخاطره آميز بودن آن بطور معمول در سطح كشور ما مقدور نيست. استفاده از رژيم كتوژنيک نيز به دليل ناتواني والدين وكودک -كه گروه اخيـر اكثراً مشكل ذهني نيز دارند- براي تداوم همكاري و برخي عوارض مربوطه هنوز فراگير و موفق نيست.

استفاده از پردنيزولون در درمان حملات صرعي بزرگسالان و نيز اسپاسم شيرخواران توصيه شده است (۵) ولي اثر آن در صرع مقاوم كودكان بررسي نشده است. لذا اين مطالعه با هدف تعيين اثر پردنيزولون كمكي در درمان صرع مقاوم كودكان انجام گرفت.

مواد و روش ها

در اين كارآزمايي باليني، ۳۵ كودک مبتلا به صرع مقاوم در محدوده سني ۱۸-۱ سال بعد از كسب رضايت والدين آنان و با توجه به معيارهاي ورود و خروج از ميان مراجعين به درمانگاه و بخش اعصاب بيمارستان كودكان مفيد انتخاب شدند.

معيار هاي ورود شامل گروه سني ۱۸-۱سال، داشتن حداقل يک تشنج در ماه به رغم استفاده از داروهاي ضدتشنج در ۳ ماه گذشته، مصرف حداقل ۴ داروي ضد تشنج به صورت تك داروئي يا توأم با مقدار و مدت زمان مناسب (حداقل۶ ماه) و عدم كنترل تشنج و معيارهاي خروج شامل شيرخواران با اسپاسم شيرخوارگي، مصرف قبلي پردنيزولون، سابقه اخير تشنج كاذب، وجود عفونت فعال، وجود سابقه فشار خون بالا، وجـود سـابقه زخـم دستـگاه گوارشي ، وجـود سـابقه ديابت ، بيماري قلبي و كليوي (بخصوص همراه ادم) بود.

بيماراني كه زودتر از موعد مقرر و بنا به دلايل شخصي و عدم همكاري و ارتباط لازم برنامه درماني را قطع كردند از طرح خارج شدند. در صورتي كه بيمار بر اساس شرح حال، معاينه و پاراكلينيک واجد معيارهاي ورود و فاقد معيارهاي خروج بود به داروهاي ضد تشنجي قبلي بيمار، پردنيزولون با دوز ۱ تا ۲ ميلي گرم به ازاي هر كيلوگرم وزن در روز به مدت ۶ هفته (روزانه) و سپس به همان مقدار به صورت يک روز در ميان به مدت ۶ هفته ديگر اضافه گرديد. به والدين آموزش داده شد كه نوع، تعداد ومدت تشنجات بيمار را روزانه ثبت كنند.

مدت زمان لازم براي شروع بهبودي ۷ روز و متوسط زمان لازم براي كنترل كامل تشنج ۱۴ روز در نظر گرفته شد و در صورتي كه دارو تا اين زمان اثر درماني نداشت به تدريج قطع مي گرديد. به علاوه، به والدين آموزش داده شد كه در صورت بروز هر نوع عارضه با مجريان طرح ارتباط برقرار كنند. الكتروانسفالوگرام درشروع درمان و پس از تكميل دوره درمان توسط دستگاه VEGA10 ساخت ايتاليا انجام و توسط فوق تخصص اعصاب اطفال تفسير گرديد. چنانچه در هر مرحله از طرح بيمار دچار عارضه شد، درمان قطع و بيمار تا قطع عارضه تحت نظر قرار گرفت.

يافته ها

از بين مراجعين به بخش و درمانگاه اعصاب بيمارستان كودكان مفيد در فاصله مهرماه ۱۳۸۳ لغايت مهرماه ۱۳۸۴، ۳۸ بيمارانتخاب شدند. ۳ مورد به دليل عدم مراجعه در پيگيري هاي مقرر از مطالعه كنار گذاشته شدند. از ۳۵ كودک باقي مانده، ۱۲ نفر (۳۵%) دختر و۲۳ نفر (۶۵%) پسر بودند. ميانگين سني بيماران ۴/۷ سال بود. ۵ بيمار (۱۴%) تكامل نرمال، ۱۰ نفر (۲۹%) پسرفت تكاملي و ۲۰ نفر (۵۷%) تأخير تكاملي داشتند. در بررسي راديولوژي، در ۱۱ بيمار (۳۱%) آتروفي مغز، در ۴ نفر (۱۲%) اختلال مهاجرتي مغز و در ۴ بيمار (۱۲%) اختلال در ميلينيزاسيون ديده شد. همچنين ۴ نفر (۱۲%) ساير اختلالات را داشتند. ۱ بيمار مبتلا به اختلال كروموزومي (47XXY)، ۱ بيمار

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-10-31]

فنيل کتونوري، ۱ نفر عارضه پس از آنسفاليت و ۲ بيمار هيپرگليسينمي ديده شد.

بر حسب طبقه بندي ILAE انواع تشنج شامل ۳ مورد (۹%) گراندمال، ۱۱ مورد (۳۱%) ميوکلونيک ، ۷ مورد (۲۰%) ابسنس آتيپيک و ۱۴ مورد (۴۰%) فرم مخلوط بود. علت صرع در ۵ بيمار (۱۴%) ايديوپاتيک، ۱۲ بيمار (۳۵%) کريپتوژن و ۱۸ بيمار (۵۱%) از نوع سمپتوماتيك تشخيص داده شد. درميان موارد سمپتوماتيك، ۳ بيمار (۱۷%) مشکل متابوليک و ۱۴ نفر (۷۸%) اختلال ساختماني مغز از خفيف تا شديد داشتند.

پس از افزودن پردنيزولون به رژيم دارويي بيماران، در ۲۵ بيمار (۷۱%) کنترل کامل يا کاهش بيش از۵۰% در فرکانس تشنجات ديده شد و در۱۰ بيمار تأثيري مشاهده نگرديد. بهترين نتيجه درصرع ابسنس آتيپيک (با موفقيت ۸۶%) و کمترين اثر درفرم ميوکلونيک مشاهده شد. دارو درصرع ايديوپاتيک نسبت به صرع سمپتوماتيك مؤثرتر بود. از بين ۳۵ بيمار، ۱۴ بيمار (۴۰%) چهره کوشينگوييد، ۱ بيمار (۲%) خونريزي گوارشي، ۴ نفر (۱۱%) افزايش وزن و ۳ بيمار (۸/۵%) اختلال رفتاري پيدا نمودند که همه عوارض با قطع داروها از بين رفتند.

بحث

طبق گزارشات مختلف، تأثير استروئيدها و ACTH درتشنجات مختلف از مدت ها قبل شناخته شده بوده (۶و۷) و از سال ۱۹۵۸ بعنوان درمان مؤثر در اسپاسم شيرخواران بکار برده شده اند (۸). طي دهه اخير مطالعات متعددي جهت تعيين مکانيسم ضدتشنجي اين داروها انجام شده است (۱۱-۹). گزارشات مختلفي مبني بر مؤثر بودن پردنيزولون درکنترل حملات اسپاسم شيرخواران وجود دارد (۱۴-۱۲). اثر پردنيزولون در بيماران مقاوم به درمان بخصوص در سندرم لنوکس - گشتات و سندرم Ohtahara نشان داده شده است (۱۵). اثرات مفيد پردنيزولون درکنترل تشنجات سندروم راسموسن نيز در گزارشات متعددي نشان داده شد (۱۹-۱۷). گزارشات موردي از تأثير استروئيدها در ساير سندرم هاي صرعي وجود دارد (۲۰و۲۱). هرچه سن شروع درمان کمتر و هرچه تعداد داروهاي مصرفي قبلي کمتر باشد، نتيجه بهتري در استفاده از پردنيزولون مشاهده شده است (۲۲). در تجربه Sincalir، ۲۸ کودک با تشنج مقاوم تحت درمان با پردنيزولون به مدت يک سال پيگيري شدند که اين درمان منجر به ۴۶% کنترل کامل و ۴۰% کاهش بيش از ۵۰% درفرکانس تشنج شد ولي در ۱۹ % هيچ تأثيري نداشت. بهترين نتيجه درگروه ابسنس آتيپيک و سندرم لنوکس ملاحظه شد و عوارض دارويي فقط در ۵ بيمار با افزايش وزن و در ۴ بيمار با اختلال رفتاري ملاحظه شد (۲۲). مطالعه Verhelse و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نتايج مشابهي را نشان داد. دراين مطالعه پردنيزولون بصورت کمکي به مدت ۳ ماه در درمان صرع مقاوم بکار رفت که در ۷۱% کنترل کامل و يا بيش از۵۰% کاهش درفرکانس تشنج ديده شد (۲۳). در مطالعه حاضر، بهترين نتيجه با صرع ابسنس آتيپيک با ۸۶% کنترل تشنج و کمترين آن با صرع ميوکلونيک سمپتوماتيك مشاهده شد. اين نتيجه با نتايج مطالعه Sincalir مطابقت دارد.

از ۳۵ بيمار بررسي شده در اين مطالعه فقط ۸ نفر (۲۲%) عوارضي مثل خونريزي گوارشي اختلال رفتاري وافزايش وزن و ۱۴ مورد (۴۰%) چهره کوشينگوييد پيدا کردند که همگي با قطع دارو از بين رفتند. اين عوارض در مطالعات قبلي نيز با شيوع مشابه گزارش شده اند (۲۲و۲۳).

نتيجه گيري

درمان با پردنيـزولون روش مؤثر و کم خـطر جهت کنترل صـرع اطفال است و می بايـست بصورت جـايگزين در درمان

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-10-31]

كودكان بزرگتر با صرع مقاوم مد نظر قرار گيرد.

REFERENCES

1. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Behrman,R.E, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p 1999-2005.
2. Arzimanogloa A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p:373.
3. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology: Principles & Practice.4th ed. Philadelphia: Mosby (Elsevier); 2006. p 1105-30.
4. Zupanc ML. Epilepsy surgery in the pediatric population. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology: Principles & Practice.4th ed. Philadelphia: Mosby (Elsevier); 2006. p 1151-69.
5. Baram TZ. Myoclonus, myoclonic seizures and infantile spasm. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology: Principles & Practice.4th ed. Philadelphia: Mosby (Elsevier); 2006. p: 1063-78.
6. MC Quar J. Observation onantagonistic effects of posterior pituitary and corticoadrenal hormones in the epileptic subjects. J Clin Endocrinol Metabol 1942;2:406-10.
7. Klein R, Livingston S. The effect of adrenocorticosteroid hormone in epileps. J Pediatr 1950; 37(5): 733-42.
8. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH. Acta Neurol Psychiatr Belg 1958; 58(2): 130-41 (in French)
9. Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors. neurosteroids. Pharmacol Rep. 2006 May-Jun; 58(3): 335-40
10. Belelli D, Herd MB, Mitchell EA, Peden DR, Vardy AW, Gentet L, et al. Neuroactive steroids and inhibitory neurotransmission: mechanism of action and physiological relevance. Neuroscience 2006;138(3): 821-9.
11. Hamilton NM. Interaction of steroids with the GABA(A) receptor. Curr Top Med Chem 2002 Aug; 2(8): 887-902
12. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: Clinical and therapeutic correlations. Epilepsia 1983; 24(2): 135-58.
13. Azam M, Bhatti N, Krishin J. Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: experience from a developing country. Seizure 2005 Dec;14(8): 552-6.
14. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62(10):1668-81.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-10-31]

15. Martien KM, Snead OC. ACTH and steroids. In: Pelloch JM, Dodson WE, Bourgeosis BFD, editors. Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. 2nd edition. New York: Demos; 2001. p:532.

16. Elaine N. The treatment of pediatric epilepsy principle and practice,3rd edition,2001. p:806-7.

17. Dulac O, Robain O, Chinchilla D, Plouin P, Pinel JF. High-dose steroid treatment of epilepsia partialis continua due to chronic focal encephalitis. In: Andermann F, editor. Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991. pp:79-110.

18. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. Neurology 1995;45(6):1239-40.

19. Krauss GL, Campbell ML, Roche KW, Huganir RL, Niedermeyer E. Chronic steroid-responsive encephalitis without autoantibodies to glutamate receptor GluR3. Neurology 1996;46:247-9.

20. Okuyaz C, Aydin K, Gücüyener K, Serdaroğlu A. Treatment of electrical status epilepticus during show-wave sleep with high-dose corticosteroid. Pediatr Neurol 2005;32(1):64-7.

21. Miyamoto K, Mitsui M, Katashio H, Wake K, Imataka G, Yamnouchi H, et al. Case of theophylline-induced seizures successfully treated with mild hypothermic therapy and methylprednisolone pulse therapy. No To Hattatsu 2006;38(3):219-20. (in Japanese)

22. Sinclair DB. Prdnisolone therapy in pediatric epilepsy. Pediatr Neurol 2003;28(2):194-8.

23. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D'Hooghe M, Meirleir LD, et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. Seizure 2005;14(6):412-21.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-10-31]