پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۴, پي در پي ۵۸ ، صفحات ۳۵۳ تا ۳۵۷
مهر و آبان ۱۳۸۶

تاریخ دریافت مقاله ۸۵/۵/۹
تاریخ پذیرش مقاله ۸۶/۲/۲۰

مقایسه تأثیر والپروات با فنوباربیتال بر تغییرات وزن کودکان صرعی

دکتر فرهاد محولاتی شمس آبادی [۱*]، دکتر وحید امین زاده [۲]، دکتر محمد غفرانی [۳]

چکیده

سابقه و هدف: *با توجه به شیوع کودکان صرعی و وجود گزارشاتی مبنی بر تأثیر والپروات بر افزایش وزن کودکان مصرف کننده و عدم وجود تجربه مشابه در داخل کشور و به منظور مقایسه تاثیر والپروات با فنوباربیتال بر تغییرات وزن، این تحقیق روی کودکان صرعی مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در سال ۱۳۸۴ انجام گرفت.*

مواد و روش ها: *تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی روی تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به صرع و در دو گروه مساوی ۳۰ نفره انجام شد. تشخیص صرع بر اساس معیارهای International League Against Epilepsy (ILAE) انجام گرفت. شاخص توده بدنی BMI اولیه بیماران تعیین و بیماران به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد والپروات با دوز ۲۰ mg/kg/day و در گروه شاهد فنوباربیتال با دوز ۵ mg/kg/day در دو دوز منقسم برای مدت ۶ ماه تجویز شد. تغییرات BMI پس از ۶ ماه نسبت به استاندارد آن ها در دو گروه مقایسه و تغییرات افزایش وزن در داخل هر گروه با استفاده از آزمون McNemar's، و بین دو گروه با آزمون مجذور کای مورد قضاوت آماری قرار گرفت. در گروه بیماران دریافت کننده والپروات که افزایش وزن پیدا کردند، نقش سن، جنس، وزن اولیه با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت قرار گرفت.*

یافته ها: *بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، BMI اولیه و چاقی اولیه مشابه بودند. در گروه فنوباربیتال ۴ نفر (۱۳/۳%) افزایش وزن داشتند (P= ۰/۶). در گروه والپروات ۲۰ نفر (۶۶/۷%) افزایش وزن پیدا کردند (P< ۰/۰۰۱). والپروات نسبت به فنوباربیتال به طور معني داري سبب افزایش وزن در هر دو گروه سني کودکان و نوجوانان شد (P < ۰/۰۰۱). در کودکان مصرف کننده والپروات در صورت سن بالاتر و چاقی اولیه، شانس افزایش وزن بیش تر بود (P < ۰/۲).*

نتیجه گیري: *درکودکان صرعی مصرف کننده والپروات، شانس بروز چاقی بیش تر است و به نظر مي رسد که در سن بالای ۱۰ سال و در صورتی که کودک چاق باشد، این شانس بیش تر می باشد. بررسی تأثیر والپروات بر وزن کودکان صرعی بالای ۱۰ سال و چاق در مطالعه دیگری توصیه می شود.*

واژگان کليدي: *والپروات ، فنوباربیتال ، صرع ، وزن ، شاخص توده بدني*

مقدمه

یکی از نگرانی ها در جامعه و از جمله در کودکان، مسأله چاقی می باشد. شیوع چاقی درکودکان۳۴-۱۶% می باشد (۱). از عوارض داروهای ضدتشنج در بیماران تحت درمان، افزایش وزن می باشد (۲). والپروات يكي از داروهاي ضدتشنجي كلاسيك با وسيع ترين طيف اثر است. اين دارو در سال ۱۹۷۰ به دنياي طب معرفي شد (۳). يكي از شايع ترين عوارض آن افزايش وزن است كه در مطالعات مختلف بين ٤٠% در كودكان و ۵۷% در بزرگسالان متغير است (۵-٤). اين عارضه اثر منفي در تداوم استفاده از اين دارو و نيز پذيرش آن دارد، به طوري كه مشكلات فراوان طبي از قبيل افزايش فشارخون، قند و چربي خون، كم تحركي، بيماري عروق كرونر و ... را به دنبال دارد كه بـه نوبه خـود باعـث افـزايش بار منـفي روحـي و روانـي بر

۱ *. نویسنده مسؤول: استادیار، گـروه اطفـال، دانشـگاه علـوم پزشكي شهيـد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران، خیابان شریعتی، بیمارستـان کودکان مفید، بخش اعصاب اطفال. تلفن: ۰۹۱۲۱۰۹۹۷۵۸ . نمابر: ۰۲۱۲۲۲۰۲۵۴ . پست الکترونیک: **fmshamsa@yahoo.com**
۲ . استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي گرگان
۳ . استاد، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-12-22]

والدين و كودك مي شود، تا آن جا كه در صورت افزايش قابل ملاحظه وزن مجبور به قطع اين داروي با ارزش و وسيع الطيف و استفاده از داروهاي جايگزين خواهيم شد. افزايش وزن از مدت ها قبل مورد توجه بوده و طبق مقالات ارائه شده عوامل مؤثر در ايجاد آن بررسي شده است تا بتوان در حد امكان از اين عارضه جلوگيري كرد (۸-٦).

با توجه به گزارشات فوق، سؤال این است که آیا در جامعه ما نیز با توجه به الگوی مصرف غذایی و الگوی فرهنگی این مسأله وجود دارد یا خیر. به علاوه آیا عواملی در این افزایش وزن دخالت دارند. لذا به منظور ارزیابی تأثیر والپروات بر وزن بیماران و مقایسه آن با فنوباربیتال، این بررسی روی کودکان مبتلا به صرع در بیمارستان مفید در سال ۱۳۸۴ انجام گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع sequential randomized matched double blind انجام گردید. ۶۰ کودک صرعی که به طور مستمر به درمانگاه یا بخش اعصاب بیمارستان کودکان مفید مراجعه داشتند با معیارهاي زير مورد مطالعه قرار گرفتند:

۱. گروه سني ۱۵-۳ سال با بيماري صرع
۲. مصرف والپروات و فنوباربيتال به صورت تك درماني

معیارهای خروج از طرح شامل موارد زیر بود:

۱. افرادي كه قبل از ۲ ماه به هر دليل داروهاي مذكور را قطع كرده باشند.
۲. وجود بيماري زمينه اي كه مانع از كاربرد والپروات در آن ها مي باشد.
۳. مصرف هم زمان داروهايي كه سبب افزايش يا كاهش وزن مي شوند.
٤. وجود لوله گاستروستومي
۵. عقب ماندگي ذهني

تشخيص صرع بر اساس معيارهاي ILAE بود (۱). سن، جنس و BMI اولیه آن ها بررسی و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. چاق به کودکانی گفته شد که BMI آن ها بیش تر از منحنی صدک ۹۵ وزن بر اساس سن و جنس بود (۱). افراد مورد مطالعه به طور تصادفي به دو گروه مساوی شاهد و مورد تقسیم شدند. به گروه شاهد فنوباربیتال و به گروه مورد والپروات تجویز گردید. فنوباربیتال ساخت شرکت داروسازی امین با دوز mg/kg/day ۵ به مدت ۶ ماه و والپروات ساخت لابراتوار داروسازی روز دارو با دوز mg/kg/day ۲۰ به مدت ۶ ماه تجویز شد. پس از ۶ ماه پیگیری بیماران، تغییرات BMI آن ها تعیین و در فرم های اطلاعاتی ثبت گردید. براي نشان دادن اثر خالص دارو بروزن، BMIماه ۶ آن ها را با BMI مورد انتظار (كه بر اساس منحني مخصوص BMI محاسبه گرديد) مقايسه كرده و از تفاضل اين دو "*اختلاف شاخص توده بدني*" به دست آمد. تفاوت BMI شاخص افزايش وزن قرار گرفت به طوري كه مقادير تفاوت BMI بين ۰/۱- و۰/۱ بدون تغيير، كم تر از ۰/۱- كاهش و بيش تر از ۰/۱ افزايش يافته تلقي شد.

به والدين بيماران آموزش داده شد كه حداقل زمان لازم براي ايجاد افزايش وزن ۲ ماه مي باشد و نيز ساير عوارض ناشي از والپورات گوشزد گرديد. در خاتمه داده های اطلاعاتی طبقه بندی شده و پس از تأیید مشابه بودن افراد دو گروه، افزایش وزن در داخل هر گروه با آمارهای McNemar's و بین دو گروه با آمار مجذور کای مورد قضاوت قرار گرفت. در بیماران صرعی تحت درمان با والپروات، ارتباط سن بالای ۱۰ سال، جنس و چاقی اولیه با افزایش وزن با آمار دقیق فیشر مورد قضاوت قرار گرفت.

یافته ها

تحقیق روی ۶۰ کودک و در دو گروه مساوی تحت درمان با والپروات و فنوباربیتال انجام گرفت. توزیع کودکان مورد بررسی بر حسب خصوصیات فردی و به تفکیک گروه درمانی در جدول ۱ ارائه گردیده که نشان می دهد بیماران دو گروه بر حسب سن، جنس، BMI قبل از درمان و وزن اولیه مشابه بوده و اختلاف آن ها به لحاظ آماری معنی دار نمی باشد (P< ۰/۲)

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-12-22]

جدول ۱- توزیع کودکان مبتلا به صرع برحسب خصوصیات فردی و به تفکیک گروه درمانی

خصوصیات / دارو	سن به سال	جنس: دختر	جنس: پسر	BMI	وزن: کم وزن	وزن: مناسب	وزن: چاق
فنوباربیتال (N_1= ۳۰)	۸±۳/۱	۱۴(۴۶/۷)	۱۶(۵۳/۳)	۱۵/۸±۱/۸	۱	۲۸	۱
والپروات (N_2= ۳۰)	۸/۳±۳/۲	۸(۲۶/۷)	۲۲(۷۳/۳)	۱۶/۴±۲/۴	۲	۲۶	۲
نتیجه آزمون	P<۰/۸	P<۰/۲		P<۰/۴		P<۰/۴	

توزیع کودکان برحسب تغییرات BMI در مقایسه با BMI مورد انتظار (۱) و به تفکیک گروه درمانی در جدول ۲ ارائه گردیده که نشان می دهد در گروه فنوباربیتال ۶/۷% کاهش، ۸۰% بدون تغییر، ۱۳/۳% افزایش وجود داشت. ۲۶ نفر قبل از درمان وزن نرمال داشته و بعد از درمان نرمال ماندند، ۳ نفر نرمال بوده وپس از درمان چاق شدند و ۱ نفر که قبل از درمان چاق بود و پس از درمان چاق ماند و آزمون McNemar's نشان داد که این اختلاف معنی دار نیست (P<۰/۶). در گروه والپروات، ۳۳/۳% بدون تغییر و ۶۶/۷% افزایش وزن داشتند. ۱۰ نفر قبل از درمان وزن نرمال داشته و بعد از درمان نرمال ماندند. ۱۸ نفر از بیماران این گروه، قبل از درمان وزن طبیعی داشته و بعد از درمان چاق شدند. ۲ نفر که قبل از درمان چاق بودند پس از درمان نیز چاق ماندند و هیچ بیماری نبود که قبل از درمان چاق بوده و پس از درمان طبیعی شده باشد. آزمون نشان داد که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است (P<۰/۰۰۰۱).

میزان افزایش وزن در گروه فنوباربیتال ۱۳/۳% و در گروه والپروات ۶۶/۷% بود و آزمون مجذور کای نشان داد که این تفاوت معنی دار است (P<۰/۰۰۰۱).

مقایسه وزن بیماران درگروه تحت درمان با والپروات به تفکیک عوامل سن، جنس و BMI اولیه در جدول ۳ ارائه گردیده که نشان می دهد در بیمارانی که افزایش وزن داشته اند، ۶ نفر (۳۰%) سن بالای ۱۰ سال داشته و در گروهی که افزایش نداشته اند، ۱ نفر(۱۰%) سن بالای ۱۰ سال داشت. آمار دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست (P<۰/۲). بیمارانی که افزایش وزن داشته اند، ۵ نفر (۲۵%) مؤنث بوده و در گروهی که افزایش نداشته اند، ۳ نفر(۳۰%) مؤنث بودند. آمار دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست (P<۰/۲). با در نظر گرفتن وزن بیماران قبل از شروع درمان، در بیمارانی که افزایش وزن داشته اند، ۲ نفر (۱۰%) قبلاً چاق بودند و در گروهی که افزایش نداشته اند، هیچ بیماری قبلاً چاق نبود و آزمون فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست (P<۰/۴).

جدول ۲- توزیع کودکان مبتلا به صرع برحسب تغییرات BMI در مقایسه با BMI مورد انتظار به تفکیک گروه های درمانی

تغییرات BMI / گروه درمانی	کاهش: تعداد (%)	بدون تغییر: تعداد (%)	افزایش: تعداد (%)	جمع: تعداد (%)
فنوباربیتال	۲(۶/۷)	۲۴(۸۰)	۴(۱۳/۳)	۳۰(۱۰۰)
والپروات	۰(۰)	۱۰(۳۳/۳)	۲۰(۶۶/۷)	۳۰(۱۰۰)

جدول ۳- توزیع کودکان مبتلا به صرع تحت درمان با والپروات برحسب افزایش وزن و به تفکیک عوامل مرتبط

افزایش وزن در بیماران / عوامل مرتبط		نداشته(N_1=۱۰) تعداد (%)	داشته(N_2=۲۰) تعداد (%)
سن:	- کم تر از ۱۰ سال	۹(۹۰)	۱۴(۷۰)
	- ۱۰ سال و بیش تر	۱(۱۰)	۶(۳۰)
جنس:	- مؤنث	۳(۳۰)	۵(۲۵)
	- مذکر	۷(۷۰)	۱۵(۷۵)
BMI اولیه:	- نرمال	۱۰(۱۰۰)	۱۸(۹۰)
	- چاق	۰(۰)	۲(۱۰)

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-12-22]

بحث

این تحقیق نشان داد که والپروات به طور معني داري نسبت به فنوباربیتال سبب افزایش وزن مي شود (P<۰/۰۰۰۱). این یافته مطابق با بسیاري از تحقیقات قبلي در این زمینه مي باشد. Egger و همکاران در سال ۱۹۸۱ در بررسي روي ۱۰۰ کودك صرعي که تحت درمان با والپروات سدیم بودند، مشاهده نمودند که شایع ترین عارضه والپروات، افزایش وزن مي باشد که این عارضه در ۴۴ بیمار ایجاد گردید (۴). بررسي مشابه توسط Wirrell در سال ۲۰۰۳ روي نوجوانان صرعي ۱۷-۱۰ سال انجام گردید. ۴۳ بیمار صرعي تحت درمان با والپروات مورد بررسي قرار گرفتند که افزایش وزن خفیف تا متوسط در ۵۸% بیماران مشاهده گردید (۹). علل و عوامل مختلفي سبب افزایش وزن مي شود. این دارو سبب افزایش اشتها و در نتیجه افزایش وزن مي شود، گرچه در مصرف کل کالري و قند مؤثر نیست (٦). عامل دیگر اختلال ترموژنز مي باشد که به دلیل اختلال فعالیت سمپاتیك به وجود مي آید. مصـرف والپروات در این سیستم با عمـل بر روي نورون هاي هیپوتالاموس جلـوه مي کند و در واقع پاسخ کاتکولامین نسبت به بار قند کم خواهد شد (۷). در ضمن اساس ژنتیکي نیز براي چاقي در نظر گرفته شده است. پروتئین لپتین که توسط ژن OB در سلول هاي چربي ساخته مي شود در ارتباط مستقیم با چاقي افزایش مي یابد. سایر علل شامل کاهش قند خون در اثر افزایش انسولین و کاهش گلوکونئوژنز و کاهش اکسیداسیون اسیدهاي چرب و کاهش تمایل به چسبیدن به آلبومین که به نوبه خود موجب افزایش آزادي انسولین است مي باشد(۱۰). اثر مستقیم مرکزي روي گرسنگي یا اشتها رد شده و سطح کارنیتین نقش مهمي بازي نمي کند (٦).

تحقیق نشان داد که در کودکان صرعی بالای ۱۰ سال، در صورت مصرف والپروات، احتمال افزایش وزن بیش تر است. این یافته اگرچه ازنظر آماری معنی دار نبود ولی به نظر می رسد که علت آن تعداد کم نمونه ها در بررسی می باشد. یافته فوق مطابق با نتایج Wirrell می باشد (۹). بررسی Novak و همکارانش برروی ۵۵ کودک در محدوده سنی ۱۶/۹-۱/۸ سال نشان داد که افزایش وزن و BMI، ارتباط مستقیم با وزن و BMI اولیه بیمار در زمان شروع درمان داشته ولی به جنس، سن بیمار در زمان شروع درمان و دوز دارو ارتباطی ندارد (۱۱).

در مطالعه ما مشخص گردید که احتمال افزایش وزن در کودکان چاق تحت درمان با والپروات بیش تر می باشد. این یافته نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود که باز هم علت کمی نمونه ها در آن دخیل می باشد. این یافته مطابق با نتایج Novak و همکارانش در گروه سنی اطفال می باشد (۱۱).

Dinesen در بررسی روی ۳۶ بیمار بزرگسال، یافته فوق را پیدا نکرد. وی مشاهده نمود که سن، جنس، وزن اولیه بیمار در زمان شروع درمان، مدت درمان و دوز دارو روی افزایش وزن بیماران تأثیری نداشته و تنها در بیمارانی با استعداد خانوادگی به چاقی و دیابت شیرین، افزایش وزن طی درمان با والپروات، شیوع بیش تری دارد (۵).

علت تناقض در یافته های فوق در مطالعات مختلف، تعداد کم نمونه ها می باشد که در تمامی مطالعات مشهود می باشد لذا بررسی فاکتورهای ریسک در افزایش وزن طی درمان با والپروات سدیم محتاج تحقیق با تعداد نمونه های بیش تر می باشد.

طبق بررسی ما، اختلاف معنی داری بین مؤنث و مذکر در تمایل به افزایش وزن وجود نداشت و درصد بیمارانی که پس از درمان با والپروات افزایش وزن پیدا نمودند، در دو گروه مؤنث و مذکر تقریباً مشابه بودند (به ترتیب ۶۳% و ۶۸%). این یافتـه با نتایج حاصل از مطالعات Novak و Dinesen مطابقت دارد (۵ و۱۱).

در مجموع نتایج بررسی نشان داد که والپروات سبب افزایش وزن در بیماران صرعی می شود و این مشکل بیش تر در گروه هاي با BMI پایه بالا و نوجوانان ملاحظه می شود. مطالعـه ما دارای محـدودیت هایي می باشد که تعـداد کم نمونه ها بیش ترین مشکل در نتیجه گیری مناسب و قاطع می باشد. لذا توصیه می شود تحقیق جامع تر و با حجـم نمونه

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-12-22]

بیش تر، جهت تعیین فاکتورهای ریسک انجام شود.

REFERENCES

1. Johnston MV. Seizure in Childhood. IN: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Text book of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders. 2004; PP: 1993-5.
2. Menkes JH, Sankar R. Paroxysmal Disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; P: 919-1026.
3. Burton Beverly S. On the propyl derivatives and decomposition products of ethyl acetoacetate. Am Chem J 1882; 3: 385-95
4. Egger J, Brett EM. Effect of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. Br Med J (Clin Res) 1981; 283: 577-87.
5. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. Acta Neurol Scand 1984; 69:65-9
6. Demir E. Weight gain associated with valproate in childhood. Pediatr Neurol 2000; 22: 361- 4.
7. Breum L, Astrup A, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. Metabolism 1992; 41: 666-70
8. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic who gain weight after therapy with valproic acid. Neurology 1999; 53: 230-2.
9. Wirrell EC. Valproic acid associated weight gain in older children & teens with epilepsy. Pediater Neurol 2003; 28: 126-30.
10. Daniela trotta. Insulin resistance in epileptic girls who weight after therapy with valproic acid. Neurology 2003; 18: 306.
11. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. J Child Neurol 1999; 14: 490-5

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-12-22]