

تأثیر مقادیر مختلف دیازپام خوراکی در پیشگیری از عود تشنج بیماران مبتلا به تب و تشنج

میترا همتی؛ منصور رضایی*

چکیده

زمینه: یکی از علل شایع تشنج در کودکان، بیماری تب و تشنج است. جهت پیشگیری از تشنج در شروع تب، داروهای ضد تشنج کوتاه‌اثر مانند دیازپام و میدازولام توصیه می‌شود، اما امروزه در مورد اثربخشی این داروها در پیشگیری از تب و تشنج، ابهاماتی وجود دارد. مطالعه حاضر به منظور بررسی میزان اثربخشی دیازپام خوراکی و مقایسه دوزهای مختلف آن در پیشگیری از عود تب و تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه تحلیلی مقطعی بر روی ۱۸۶ کودک ۶-۶۰ ماه با اولین حمله تب و تشنج از سال ۱۳۸۶ در بیمارستان امام رضا کرمانشاه انجام شد. بیماران در سه گروه بر اساس چگونگی مصرف دیازپام مورد بررسی قرار گرفتند. گروه A (۷۶ نفر) ۱ mg/kg/day دیازپام و گروه B (۷۷ نفر) ۰/۴-۰/۶ mg/kg/day دیازپام در حین بیماری تب مصرف کردند. گروه C (۳۳ نفر) در حین تب، داروی ضد تشنج مصرف نکردند. بعد از مداخله، بیماران به مدت ۲۴ ماه پیگیری شدند. سه گروه از نظر میزان بروز عود تشنج، سابقه فامیلی تب و تشنج و صرع مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میزان عود تشنج در گروه A ۲۳/۷، گروه B ۲۳/۴ و گروه شاهد ۲۴/۲ درصد بود. تفاوت معناداری از نظر میزان عود بین سه گروه وجود نداشت (P=۰/۹۳۰). میزان عود تشنج در کسانی که سابقه فامیلی تب، تشنج و تشنج نوع کمپلکس داشتند به طور معناداری بیشتر بود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: میزان عود تشنج با مصرف هیچ‌کدام از دوزهای دیازپام خوراکی در حین تب کاهش پیدا نمی‌کند.

کلیدواژه‌ها: تب، تشنج، دیازپام، عود تشنج

«دریافت: ۱۳۹۰/۴/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۲۹»

۱. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه آمار زیستی و عضو مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار پرستار، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۴۶۱۸-۲۱، فاکس: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۴۷۷

Email:rezaei39@yahoo.com

مقدمه

عود را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد. مصرف داروهای ضد تشنج کوتاه‌اثر (دیازپام و میدازولام) در هنگام تب در بچه‌هایی که سابقه تب و تشنج دارند، باعث کاهش بروز تشنج می‌شود (۱ و ۲).

جهت پیشگیری از تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج، دیازپام خوراکی به مقدار یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در سه دوز منقسم به‌مدت ۴۸-۷۲ ساعت در شروع تب توصیه می‌گردد. مصرف دیازپام با این مقادیر باعث ایجاد عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، گیجی و اختلال در تعادل بدن می‌شود

یکی از علل شایع تشنج در کودکان، بیماری تب و تشنج است. شیوع تب و تشنج در دوران کودکی، ۳-۴ درصد است. بیماری تب و تشنج خوش‌خیم است و معمولاً احتمال بروز صرع را در آینده افزایش نمی‌دهد (۱ و ۲). احتمال عود تشنج به همراه تب در کسانی که سابقه تب و تشنج دارند حدود ۲۰-۳۰ درصد است (۳ و ۴). وجود یک‌سری فاکتورهای خطرزا مانند سابقه فامیلی مثبت تب و تشنج، سن کم‌تر از یک‌سال در موقع بروز اولین حمله تب و تشنج و تب پایین حین تشنج، احتمال

سه دوز منقسم به مدت ۷۲-۴۸ ساعت استفاده نمایند. بیماران به مدت دو سال پیگیری شدند. بعد از دو سال پیگیری با توجه به چگونگی مصرف دارو در سه گروه قرار گرفتند:

گروه A: بیمارانی که طبق توصیه در حین بروز تب جهت پیشگیری از تشنج از دیازپام خوراکی به مقدار یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در سه دوز منقسم به مدت ۷۲-۴۸ ساعت استفاده نموده بودند.

گروه B: بیمارانی که در حین تب از دیازپام خوراکی به مقدار کم‌تر از دوز توصیه شده (۰/۴-۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در سه نوبت به مدت ۷۲-۴۸ ساعت) استفاده کرده بودند. والدین این دسته از بیماران به علت عوارض گیجی و خواب‌آلودگی، دوز دارو را کم نموده بودند.

گروه C: شامل همه بیمارانی بود که دیازپام خوراکی به علت سهل‌انگاری والدین و یا عوارض خواب‌آلودگی استفاده نشده بود (والدین از تجویز دیازپام خودداری نموده بودند).

به هر سه گروه توصیه شده بود در صورت بروز بیماری تب‌دار، علاوه بر مصرف داروهای تجویز شده، حتماً جهت معاینه بالینی به پزشک مراجعه نمایند. بیماران در صورت بروز تشنج به بیمارستان امام رضا و یا مطب مراجعه داشتند. بیمارانی که عود تشنج نداشتند یا جهت معاینه به طور مرتب به مطب مراجعه می‌کردند و یا با آن‌ها تماس تلفنی گرفته می‌شد. اطلاعات لازم در مورد عود یا عدم عود و چگونگی مصرف دیازپام در حین بیماری تب‌دار از بیماران اخذ و ثبت گردید. جهت آنالیز داده‌ها از آمار توصیفی شامل جدول توزیع فراوانی و شاخص‌های عددی مثل میانگین و انحراف معیار و رسم نمودار میانگین، برای مقایسه متغیرهای کمی بعد از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، از آزمون تی و آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذورکای استفاده شد.

که البته با قطع دارو عوارض به سرعت برطرف می‌گردد (۱). گرچه تب‌برها در کاهش بروز تشنج مؤثر نیستند ولی جهت کاهش تب توصیه می‌شوند (۱، ۲ و ۵).

برخی مطالعات بیانگر عدم تأثیر داروهای ضد تشنج در پیشگیری از عود تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج است (۹-۶). نادسن (Knudsen) و همکاران در یک مطالعه کوهورت به مدت دوازده سال، کودکانی را که تب و تشنج داشتند پیگیری کردند و نتایج مطالعه ایشان نشان داد مصرف دیازپام خوراکی در هنگام تب باعث کاهش عوارض نورولوژیک مانند صرع در آینده نخواهد شد (۸). به‌طور کلی در مورد میزان تأثیر داروهای ضد تشنج در پیشگیری از تب و تشنج و ضرورت مصرف آن‌ها اختلاف نظر بسیاری وجود دارد (۱۰ و ۱۱).

با توجه به این‌که تجویز دیازپام در حین تب جهت پیشگیری از تشنج یک روش متداول در طب اطفال است (۱ و ۲) و از طرفی میزان تأثیربخشی و پذیرش آن از جانب بیماران به علت عوارض جانبی، مورد بحث است (۶، ۷ و ۹)، لذا مطالعه حاضر به منظور مقایسه میزان اثربخشی مقادیر مختلف دیازپام خوراکی در پیشگیری از عود تشنج در کودکان مبتلا به تب و تشنج انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت تحلیلی-مقطعی، از سال ۱۳۸۶ در بیمارستان امام رضا کرمانشاه بر روی کودکان ۶۰-۶ ماهه مبتلا به تب و تشنج انجام شد. بیماران به مدت ۲۴ ماه پیگیری شدند. شرایط خروج از مطالعه شامل موارد تب و تشنج کمپلکس با اختلال در نوار مغز (EEG) و سابقه اختلال تکاملی و مشکل نورولوژیک بود. اطلاعات سن، جنس، نوع تشنج (ساده یا کمپلکس) با نوار مغزی طبیعی، سابقه فامیلی تب و تشنج و صرع در مورد بیماران ثبت گردید. به تمام بیماران بعد از اولین حمله تب و تشنج توصیه شد که جهت کاهش بروز تشنج در حین بیماری تب‌دار در هنگام بروز تب از دیازپام خوراکی به مقدار یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در

یافته‌ها

سابقه بیماری تب و تشنج و صرع در فامیل) تفاوت معناداری وجود نداشت (جدول ۱).

میزان عود تشنج در گروه A، ۲۳/۷ درصد، گروه B، ۲۳/۴ درصد و در گروه C، ۲۴/۲ درصد ($P=0/930$) بود که از لحاظ آماری معنادار نبود (جدول ۲).
بیشترین میزان عود تشنج در بین ۱۲-۳ ساعت بعد از شروع تب بود (جدول ۳).

میزان عود در کسانی که تب و تشنج کمپلکس داشتند در هر سه گروه به‌طور معناداری بیش از میزان عود در تب و تشنج ساده بود ($P<0/001$). سابقه فامیلی تب و تشنج در کسانی که عود داشتند به لحاظ آماری معنادار بود ($P<0/001$). سابقه فامیلی صرع، تأثیری در میزان بروز عود تب و تشنج نداشت (جدول ۲).

در کل، ۱۸۶ بیمار مورد مطالعه و پیگیری قرار گرفتند. ۲۳۷ بیمار در ابتدا وارد مطالعه شدند، که ۵۱ بیمار به علت عدم همکاری از مطالعه خارج شدند.
گروه A، ۷۶ نفر (۴۱ پسر و ۳۵ دختر)، گروه B، ۷۷ نفر (۴۰ پسر و ۳۷ دختر) و گروه C، ۳۳ نفر (۱۸ پسر و ۱۵ دختر) بودند. میانگین سنی در گروه A، ۲۴/۷ ماه، در گروه B، ۲۴/۵ ماه و در گروه شاهد، ۲۵/۴ ماه بود.
گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن و جنس با هم تفاوتی نداشتند. لازم به ذکر است مطالعه گذشته‌نگر بوده و بیماران به‌طور تصادفی در سه گروه قرار نگرفتند. این مسأله از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌گردد با این حال در مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران در هر سه گروه (از نظر سن، جنس، نوع تشنج: ساده یا کمپلکس،

جدول ۱- خصوصیات بیماران مورد مطالعه

P value	بدون دیازپام		دیازپام کم‌تر از دوز		دوز کامل دیازپام		گروه
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
0/93	۱۸	۵۴/۵	۴۰	۵۱/۳	۴۱	۵۳/۹	پسر
	۱۵	۴۵/۵	۳۷	۴۸/۷	۳۵	۴۶/۱	دختر
0/875	۷	۲۱	۲۳	۳۰	۲۰	۲۶/۳	کمپلکس
	۲۶	۷۹	۵۴	۷۰	۵۶	۷۳/۴	ساده
0/919	۸	۲۴/۲	۱۶	۲۰/۸	۱۷	۲۲/۴	دارد
	۲۵	۷۵	۶۱	۷۹/۲	۵۹	۷۷/۶	ندارد
0/860	۱	۳	۴	۵/۲	۳	۳/۹	دارد
	۷	۹۷	۷۳	۹۴/۸	۷۳	۹۶/۱	ندارد

جدول ۲- فراوانی عوامل خطرزا در کودکان با عود تشنج

گروه	عود تشنج				
	بدون دیازپام	دیازپام کم‌تر از دوز	دیازپام کامل	تعداد	درصد
میزان عود تشنج	۸	۲۳/۳	۱۸	۲۳/۷	۱۸
میزان عود تشنج در نوع کمپلکس	۳	۵۰	۹	۳۸/۸	۷
میزان عود با سابقه فامیلی مثبت تب و تشنج	۳	۴۴/۴	۸	۴۴/۴	۸
میزان عود با سابقه فامیلی مثبت صرع	۰	۰/۰۶	۱	۱۱/۱	۲

معناداری ندارد (۶).

نتیجه مطالعه ما با نتیجه مطالعه مذکور همخوانی دارد، البته در مطالعه آتریت، بیماران در دو گروه مطالعه به مدت سه سال پیگیری شدند. گروه مورد، ديازپام به مقدار ۰/۴-۰/۷ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت کردند. میزان عود تشنج در گروه مورد، ۱۶ درصد ولی در گروه کنترل، ۱۹/۵ درصد بود که به نظر می‌رسد این اختلاف در میزان عود در این دو مطالعه مربوط به مدت‌زمان پیگیری باشد چرا که با افزایش سن، میزان عود تشنج کاهش می‌یابد.

در مطالعه Uhari و همکاران، ۱۸۰ کودک ۶-۶۰ ماهه با تب و تشنج مورد بررسی قرار گرفتند، گروه مورد با شروع تب، ديازپام خوراکی به میزان ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم هر ۸ ساعت و استامینوفن ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم هر ۶-۴ ساعت و گروه شاهد، پلاسبو دریافت کردند، بیماران به مدت دو سال پیگیری شدند و نتایج نشان داد میزان عود در گروه ديازپام (۲۸/۴٪) و گروه پلاسبو (۲۱/۱٪) اختلاف معناداری ندارد ($P=0/4138$). به همین دلیل نویسندگان نتیجه گرفتند مصرف ديازپام و استامینوفن باعث کاهش میزان عود نمی‌شود (۹).

میزان عود تشنج در این مطالعه تقریباً مشابه میزان عود در مطالعه ما است. البته ما سه گروه با دو مقدار متفاوت ديازپام بررسی نمودیم که در گروه B میزان ديازپام مصرفی تقریباً مشابه مطالعه Uhari بود، اما در گروه A، میزان ديازپام توصیه‌شده بیشتر بود (۱mg/kg) ولی در این گروه نیز میزان عود تشنج تقریباً مشابه گروه B بود و تفاوت معناداری نداشت.

در مطالعه Mosquera و همکاران، ۶۹ کودک مبتلا به تب و تشنج به مدت دو سال مورد بررسی قرار گرفته و به سه گروه تقسیم شدند. یک گروه ديازپام رکتال در حین تب، گروه دوم والپورات سدیم روزانه در طی دو سال و گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکردند. میزان عود تشنج در سه گروه تفاوت معناداری نداشت ($P>0/05$) (۱۷). نتیجه مطالعه حاضر با نتایج این مطالعه نیز همخوانی دارد گرچه در این مطالعه یک گروه، سدیم

جدول ۳- میزان بروز تشنج در ۴۸ ساعت اول بعد از شروع تب

روز تشنج (ساعت)	گروه					
	دوازپام کامل		دوازپام کم‌تر از دوازپام		بدون ديازپام	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰-۲	۴	۲۲	۵	۲۷	۲	۲۵
۳-۱۲	۱۳	۷۲	۱۲	۶۷	۵	۶۲/۵
۱۳-۴۸	۱	۶	۱	۶	۱	۱۲/۵

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اثر دوزهای متفاوت ديازپام (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۰/۴-۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز) در پیشگیری از عود تب و تشنج، تقریباً یکسان است و میزان عود تشنج در بیمارانی که ديازپام مصرف نکرده بودند با دو گروه دیگر، تفاوت معناداری نداشت.

در مطالعه حاضر، میزان عود تب و تشنج در کسانی که سابقه فامیلی تب و تشنج داشتند بیشتر از کسانی بود که سابقه فامیلی نداشتند. میزان عود در تب و تشنج کمپلکس بیشتر از تشنج ساده بود که با نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد (۱، ۱۲ و ۱۳).

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مصرف ديازپام خوراکی در شروع تب در کسانی که سابقه تب و تشنج دارند باعث کاهش بروز تشنج می‌شود (۱، ۲، ۱۴ و ۱۵). همچنین در مطالعه هیرابایاشی (Hirabayashi) و همکاران گزارش شد که مصرف ديازپام رکتال در حین تب بعد از حمله تب و تشنج، باعث کاهش بروز تشنج می‌گردد (۱۶). در مطالعه آتریت (Autret) و همکاران، ۱۸۵ کودک ۳۶-۸ ماهه مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه جهت پیشگیری از عود تشنج، ديازپام خوراکی به مقدار ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در ابتدا و سپس ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم هر ۱۲ ساعت تا وقتی که بیمار تب داشت تجویز گردید. بیماران به مدت سه سال پیگیری شدند و نتایج نشان داد میزان عود در گروه کنترل و مورد، تفاوت

تب دار دارند (۲ و ۲۰-۱۸)، پیشنهاد می‌گردد جهت به‌دست آوردن اطلاعات دقیق‌تر در این زمینه، مطالعات وسیع‌تری با مقایسه تأثیر داروهای ضد تشنج در تب و تشنج کمپلکس و ساده انجام گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف دیازپام خوراکی باعث کاهش میزان عود تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج نمی‌شود.

والپورات روزانه به‌مدت دوسال دریافت نموده بودند ولی میزان عود در گروه دیازپام با گروه کنترل، تفاوت آماری معناداری نداشت.

گرچه نتایج مطالعه ما نشان داد دیازپام خوراکی در کاهش میزان عود تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج تأثیری ندارد ولی با توجه به این‌که بسیاری مطالعات هنوز در موارد تب و تشنج‌های طولانی و مکرر توصیه به مصرف داروهای ضد تشنج کوتاه‌اثر در جریان بیماری

References

- Johnston MV. Seizure in childhood. In: Keligman RM, Behrman RE, Jenson HB. Nelson Text book of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders. 2008;2457-8.
- Fishman MA. Febrile seizures. Macmillan JA, Feigin RD, Deangelis CD. Oskis pediatrics. 4th ed. Philadelphia: Willikis&Willams. 2006.
- Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AA, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren. Paediatr Perinat Epidemiol. 1991;5(2):181-8.
- Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. Pediatr Neurol. 1998;18(3):218-20.
- Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JD, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149(6):632-7.
- Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. J Pediatr. 1990;117(3):490-4.
- Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. J Pediatr. 1997;131(6):922-5.
- Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. Arch Dis Child. 1996;74(1):13-8.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr. 1995;126(6):991-5.
- Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr. 2008;167(1):17-27.
- Knudsen FU. Intermittent diazepam prophylaxis in febrile convulsions. Pros and cons. Acta Neurol Scand Suppl. 1991;135:1-24.
- Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151(4):371-8.
- Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. [Risk factors for the occurrence of recurrent convulsions following an initial febrile convulsion]. Ned Tijdschr Geneesk. 1992;136(11):516-21.
- Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med. 1993; 329 (2): 79-84.
- Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. Eur J Pediatr Neurol. 2004; 8 (3): 131-4.
- Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. Brain Dev. 2009; 31(6): 414-8.
- Mosquera C, Rodríguez J, Cabrero A, Fidalgo I, Fernández RM. Preventing the recurrence of febrile seizures: intermittent prevention with rectal diazepam compared with continuous treatment with sodium valproate. An Esp Pediatr. 1987; 27(5): 379-81.
- Autret-Leca E, Ployet JL, Jonville-Bera AP. Treatment of febrile convulsions. Arch Pediatr. 2002 ; 9(1): 91-5.
- Püst B. Febrile seizures-an update. Kinderkrankenschwester. 2004; 23(8): 328-31.
- Knudsen FU. Intermittent diazepam prophylaxis in febrile convulsions. Pros and cons. Acta Neurol Scand Suppl. 1991; 135:1-24.