

## مقایسه تأثیر فنوباربتال و دیازپام در پیشگیری از عود تشنج ناشی از تب: کارآزمایی بالینی

دکتر سید حسن تنکابنی\*، فوق تخصص اعصاب کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر نرگس بیرقی، روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمد برزگر، فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر احمد وصال، متخصص کودکان

### خلاصه

**هدف:** تشنج ناشی از تب شایع‌ترین اختلال تشنجی در کودکان است و ۲ تا ۵ درصد کودکان تا قبل از سن ۵ سالگی حداقل یکبار دچار آن می‌شوند. حدوداً یک سوم کودکان مبتلا به تشنج همراه با تب دچار عود خواهند شد. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه اثر پیشگیرانه دیازپام و فنوباربتال در تشنج ناشی از تب بود.

**روش مطالعه:** در این تحقیق که بصورت کارآزمایی بالینی طی سال‌های ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ در بیمارستان کودکان مفید تهران انجام شد، ۸۵ کودک ۶ ماهه تا ۵ ساله که دچار تب و تشنج شده و تاکنون هیچ درمان پروفیلاکسی دریافت نکرده بودند وارد مطالعه شدند. پس از اتفاقی-سازی نمونه‌ها به یک گروه دیازپام خوراکی (۰/۳۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۸ ساعت به مدت دو روز در هنگام تب بالای ۳۷/۸ درجه سانتیگراد) و گروه دیگر فنوباربتال خوراکی به مدت حداقل یکسال (با دوز روزانه ۳ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در هر ۱۲ ساعت) تجویز گردید. سرانجام ۶۴ بیمار در طی مدت متوسط ۱۳ ماه (۱۲ تا ۱۸ ماه) پیگیری شدند.

**یافته‌ها:** در مجموع ۳۳ کودک در گروه دیازپام و ۳۱ کودک در گروه فنوباربتال مطالعه را به پایان رساندند. میزان عود در گروه دیازپام ۱۸/۲٪ و در گروه فنوباربتال ۳۲/۳٪ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/16$ ).

**نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌های این مطالعه میزان عود با استفاده از دیازپام کمتر بود ولی اختلاف معنی‌دار آماری بین آن و مصرف فنوباربتال در پیشگیری از عود تشنج ناشی از تب وجود نداشت. با توجه به سهولت مصرف، دیازپام به عنوان داروی پیشگیری از تشنج ناشی از تب توصیه می‌شود.

\*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر شریعتی،  
بالا تر از حسینیه ارشاد، بیمارستان  
کودکان مفید

E-mail:  
nbeyraghi@yahoo.com

### واژه‌های کلیدی: تب و تشنج، فنوباربتال، دیازپام، پیشگیری، عود

### مقدمه

یک عود آن‌را در یک بیماری تب‌دار بعدی تجربه خواهند کرد [۱]. با وجود این‌که پیش‌آگهی نهایی تب و تشنج بسیار خوب است، احتمال تکرار تشنجات بعدی، بسیاری از والدین و خانواده‌ها را سال‌ها بعد از اولین تشنج در حالت اضطراب و نگرانی نگاه می‌دارد. چهار عامل خطر مهم که باعث افزایش احتمال عود در تب و تشنج

تشنج ناشی از تب شایع‌ترین اختلال تشنجی در کودکان است و ۲ تا ۵ درصد کودکان تا قبل از سن ۵ سالگی حداقل دچار یک حمله تب و تشنج می‌شوند [۱]. حدود ۳۰ تا ۳۷ درصد کودکان مبتلا به تب و تشنج حداقل

انجام شده است. کودکان ۶ ماهه تا ۵ ساله که دچار تشنج همراه با تب (درجه حرارت رکتال  $\leq 38$  درجه سانتیگراد) شده و دارای حداقل یکی از سه ریسک فاکتور زیر بودند وارد مطالعه شدند:

۱- سن کمتر از یکسال

۲- سابقه مثبت خانوادگی تب و تشنج در بستگان درجه اول

۳- تب کمتر از ۳۹ درجه هنگام بروز تشنج

همچنین کودکانی که نشانه بالینی دال بر بیماری مزمن مغزی یا سابقه تشنج‌های بدون تب قبلی داشتند و یا تاکنون درمان پروفیلاکسی دریافت کرده بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. جهت نمونه‌گیری از روش بلوک برای اتفاقی‌سازی استفاده شد بدین ترتیب که به تعداد حجم نمونه مورد نیاز از بلوک‌ها بطور تصادفی انتخاب نموده و درمان‌های منتخب درون پاکت‌هایی که به ترتیب شماره گذاری شده بودند قرار داده شد و بصورت سر بسته در اختیار پزشک درمانگر قرار گرفت.

درمانهای پیشگیری از عود تب و تشنج که به صورت تصادفی برای بیماران انتخاب می‌شدند شامل یکی از دو مورد زیر بودند:

۱- فنو باربیتال خوراکی با دوز ۳ تا ۵ میلی‌گرم به

ازای هر کیلوگرم در روز در دو دوز منقسم که روزانه و بمدت حداقل یکسال مصرف می‌شود.

۲- دیازپام خوراکی با دوز ۰/۳۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم سه بار در روز به مدت دو روز در هنگام تب.

کودکان مورد مطالعه حداقل ۱۲ ماه پیگیری شدند. پایش تب و تشنج در کارت‌هایی که برای هر کودک تهیه شده بود توسط والدین انجام گردید و طی تماس تلفنی ماهانه درباره همکاری در انجام دستورات دارویی و اثرات سوء داروها سؤال شد. در صورت عدم همکاری یا عدم امکان پیگیری (مانند تغییر محل زندگی) افراد از مطالعه خارج شدند.

توضیحات لازم به والدین کودکان مورد مطالعه داده شد و رضایت آنان جهت ورود به مطالعه اخذ گردید. همچنین از آنجائی که استفاده از این دو روش درمانی در بخش اعصاب بیمارستان مفید و در بسیاری از مراکز درمانی دیگر، در کودکان با ریسک بالای عود تب و تشنج معمول است لذا از نظر اخلاقی مشکلی متوجه این

کودکان می‌شوند شامل سن کمتر از یکسال در هنگام روز اولین تشنج، سابقه مثبت خانوادگی تب و تشنج در بستگان درجه اول، تب کم در هنگام بروز تشنج (کمتر از ۳۹ درجه سانتیگراد) و فاصله کم بین شروع تب و بروز تشنج می‌باشد[۳].

با توجه به ماهیت خوش‌خیم تب و تشنج در اکثر موارد نیازی به درمان جهت پیشگیری از تکرار تب و تشنج وجود ندارد. اما بعضی از صاحب‌نظران اضطراب والدین از عود این‌گونه تشنجات را اندیکاسیونی برای درمان یا پیشگیری می‌دانند[۴].

در حال حاضر در ایران عموماً برای پیشگیری از عود تب و تشنج از دو روش استفاده می‌شود:

۱- درمان متناوب با دیازپام خوراکی فقط در مدت بیماری تب

۲- درمان طولانی مدت با مصرف خوراکی روزانه قرص فنوباربیتال

هرکدام از این روش‌ها مزایا و محدودیت‌هایی دارد. برای مثال گاهی کودک ابتدا تشنج می‌کند و سپس تب پیدا می‌شود و اصولاً برای والدین دشوار است که مرتب درجه حرارت کودک خود را اندازه‌گیری نمایند و گاهی در این امر دچار وسواس می‌شوند و این باعث افزایش اضطراب و نگرانی ایشان می‌گردد لذا استفاده متناوب از دیازپام مشکل می‌باشد. همچنین بعضی کودکان نیز حساسیت بیش از حد به دیازپام دارند و مصرف آن باعث خواب‌آلودگی ایشان می‌گردد. اما از مزایای مصرف متناوب دیازپام این است که بیماران در معرض عوارض دراز مدت مصرف داروهای ضد تشنج قرار نمی‌گیرند.

در مصرف روزانه فنوباربیتال برای مدت طولانی نیز عارضه عمده عوارض شناختی- رفتاری این دارو است که استفاده از آن را محدود می‌کند و مثل هر داروی دیگر که باید بصورت مزمن دریافت گردد همکاری خانواده (compliance) نیز نقش عمده‌ای دارد که بعضاً تداوم مصرف دارو را مختل می‌نماید[۴].

هدف از این مطالعه بررسی مقایسه اثر پیشگیرانه دیازپام و فنوباربیتال در عود تشنج ناشی از تب بود.

## مواد و روشها

این تحقیق یک کارآزمایی بالینی بود که از تاریخ مهرماه ۱۳۷۹ تا دی ماه ۱۳۸۰ در بیمارستان کودکان مفید تهران

است. هرچند عود تشنج ناشی از تب در مصرف متناوب دیازپام کمتر بود ولی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید.

در مورد استفاده متناوب از دیازپام هنگام تب بعضی مطالعات مانند بررسی اوتره و همکاران اختلافی از نظر میزان عود در گروهی که دیازپام هنگام تب مصرف نموده‌اند با گروه دارونما نیافتند[۵]. اما مشکل اصلی در این پژوهش عدم همکاری (کمپلیانس) خانواده گروهی بود که دارو دریافت می‌کرد (گروه مورد)، بطوری‌که اعتبار نتایج حاصل را بسیار متزلزل می‌نماید. مقالات دیگر مانند تحقیق رزمن و همکاران نشان داد که احتمال تکرار تشنج در گروهی که دارو مصرف می‌کردند به میزان ۸۲٪ نسبت به دارونما کمتر شده بود[۶]. البته ایشان نیز در این مطالعه مشکلات استفاده از روش‌های متناوب مصرف داروی ضد تشنج هنگام تب، مانند عدم تشخیص به هنگام افزایش دمای بدن را بر شمرده به عوارض احتمالی مصرف دیازپام مانند خواب آلودگی، آتاکسی و هیپوتونی نیز اشاره کرده‌اند.

در مصرف مداوم فنوباریتال مسلماً مشکل تشخیص زودرس تب وجود ندارد، ولی همانگونه که قبلاً اشاره شد عدم همکاری (کمپلیانس) خانواده در استفاده منظم دارو و عوارض مصرف دراز مدت فنوباریتال وجود دارد. مامل و همکاران و نایوبین و همکاران در دو پژوهش کارآزمایی بالینی نشان دادند که مصرف فنوباریتال با دوز ۴ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز باعث کاهش میزان عود می‌گردد[۷، ۸]. از امتیازات این دو بررسی اندازه‌گیری سطح خونی فنوباریتال در نمونه‌ها بود. مطالعات نیز علیرغم کاستی‌هایی مانند نمونه‌گیری غیر اتفاقی و

پژوهش نمی‌گردد. جهت بررسی داده‌ها از آزمون تی (t-test) و مجذور کای (Chi square) استفاده شد.

## یافته‌ها

از مجموع ۸۵ کودک مبتلا به تشنج ناشی از تب، ۶۴ کودک مطالعه را به انجام رساندند که ۳۳ مورد تحت درمان با دیازپام و ۳۱ مورد تحت درمان با فنوباریتال قرار گرفتند. مقایسه دو گروه از نظر سن، جنس سابقه تب و تشنج، سابقه صرع در خانواده و نوع تشنج (ساده یا پیچیده) انجام گرفت که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در این موارد وجود نداشت (جدول ۱).

حداقل مدت پیگیری بیماران ۱۲ ماه و حداکثر آن ۱۸ ماه بود. به‌طور متوسط در گروه دیازپام ۱۲/۶ ماه و در گروه فنوباریتال ۱۳/۷ ماه پیگیری بیماران انجام گرفت که اختلاف معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت.

تعداد موارد عود در گروه دیازپام ۶ مورد (۱۸/۲٪) و در گروه فنوباریتال ۱۰ مورد (۳۲/۳٪) بود که تفاوتی از نظر میزان عود در دو گروه را نشان نداد ( $p=0/16$ ). در بررسی ارتباط سن با تشنج، رابطه معنی‌داری در کل نمونه و نیز در داخل هیچ‌یک از گروه‌ها مشاهده نگردید. تحلیل مشابه از نظر میزان عود با توجه به نوع تشنج (ساده یا پیچیده) رابطه معنی‌داری را نشان نداد.

## بحث

هدف مطالعه فعلی مقایسه بین دو روش درمانی است که در حال حاضر توسط بیشتر پزشکان در کشور برای پیشگیری از تکرار تب و تشنج استفاده می‌شود. مهمترین نتایجی که از این مطالعه بدست می‌آید این است که هیچکدام از این دو روش احتمال عود را از بین نبرده

جدول ۱- مقایسه دو گروه درمان شده با فنوباریتال و دیازپام از نظر سن، جنس، سابقه خانوادگی تشنج همراه با تب و صرع در خانواده و نوع تشنج (ساده یا پیچیده)

متغیرها	گروه درمان شده با فنوباریتال (۳۱ نفر)	گروه درمان شده با دیازپام (۳۳ نفر)	نتیجه آزمون آماری
سن بر حسب ماه	۲۳/۰ (۱۴/۶)	۲۳/۷ (۱۳/۴)	غیر معنی‌دار
جنس نسبت پسر به دختر	۱۸/۱	۱۰/۲	غیر معنی‌دار
سابقه خانوادگی تب و تشنج	۱۳ (۴۱/۹٪)	۱۹ (۵۷/۶٪)	غیر معنی‌دار
سابقه خانوادگی صرع	۲ (۶/۵٪)	۳ (۹/۱٪)	غیر معنی‌دار
تشنج پیچیده	۴	۱	غیر معنی‌دار

مصرف مداوم دو داروی مختلف) امکان دوسوکور کردن آن وجود نداشت.

### محدودیت‌ها

عدم اندازه‌گیری سطح خونی فنوباربیتال در گروهی که این دارو را مصرف می‌کردند از محدودیت‌های این مطالعه بود. اندازه‌گیری سطح خونی فنوباربیتال ما را از کمپلیانس دارویی آگاه می‌سازد. محدودیت دیگر پیگیری کوتاه مدت (یکساله) این بیماران است. افزایش مدت پیگیری بیماران در مطالعات دیگر توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان عود در گروه دیازپام کمتر بوده است هر چند از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو روش وجود ندارد. پیشنهاد می‌شود به‌هر علتی (مانند کاهش اضطراب والدین) تصمیم به پیگیری تب و تشنج می‌شود با توجه به عوارض مصرف دراز مدت فنوباربیتال، روش دیازپام در هنگام تب در اولویت قرار گیرد. بدیهی است این توصیه شامل آن گروه از کودکانی که از اختلالات تشنجی اپیلتیک (صرعی) رنج می‌برند، نمی‌گردد.

در کاهش عود تب و تشنج نشان داده‌اند [۹، ۱۰]. در سیر طبیعی تب و تشنج میزان عود ۲۰ تا ۳۰ درصد است [۲، ۳]. در مطالعات فوق میزان عود در کودکانی که فنوباربیتال مصرف می‌کردند ۴ تا ۱۳ درصد گزارش شده است. در بررسی حاضر میزان عود در گروه فنوباربیتال ۳۲٪ بود که تقریباً معادل عود طبیعی تب و تشنج است. دلیل این موضوع نحوه نمونه‌گیری در این پژوهش بود، کودکانی وارد این مطالعه شده‌اند که حداقل یک ریسک فاکتور عود را دارا بودند، در صورتی که درصد فوق، میزان عود در کل بیماران تب و تشنجی است.

آنچه امروزه استفاده طولانی مدت از فنوباربیتال را محدود می‌نماید عوارض آن بخصوص اثراتی است که بر روی رفتار و یادگیری کودکان دارد [۱۱]. بیشتر مطالعاتی که در مورد پیگیری دارویی از تب و تشنج صورت گرفته دیازپام یا فنوباربیتال را هرکدام به تنهایی با دارونما مقایسه کرده است که اکثراً هر دو روش را مؤثر یافته‌اند [۸ تا ۱۸].

در بازنگری منابع مطالعه‌ای که مانند بررسی کنونی مقایسه‌ای بین این دو روش درمانی انجام داده باشد یافت نشد. به علت ماهیت این مطالعه (مصرف متناوب و

## Comparison between Diazepam and Phenobarbital in prevention of febrile seizure

**SH Tonekaboni MD\***, Pediatric Neurologist, Ass Prof, Sh Beheshti University of Medical Sciences

**N Beyraghi MD**, Psychiatrist, Ass Prof, Sh Beheshti University of Medical Sciences

**M Barzegar MD**, Pediatric Neurologist, Ass Prof, Tabriz University of Medical Sciences

**A Vesal MD**, Pediatrician

\* Correspondence author,  
Address: Mofid Hospital,  
Shariati St, Tehran,  
I.R.Iran.  
E-mail:  
nbeyraghi@yahoo.com

### Abstract

**Background:** Febrile seizures are the most common convulsive events in childhood, occurring in 2-5% of children. About one third of these children will have a recurrence during a subsequent febrile infection.

**Methods:** This is a randomized clinical trial in 85 healthy children, aged 6 months to 5 years, who were not treated before.

These children received randomly either oral diazepam (0.33 mg/kg/tds for two days during febrile illness) or continuous oral Phenobarbital (3-5mg/kg /24 h).

**Results:** Ultimately 64 patients completed the study and were followed up for an average of 13 months (12-18 months). The rate of recurrence of febrile seizure was 18.2% in diazepam group and 32.3% in phenobarbital group; the difference is not statistically significant ( $p=0.16$ ).

**Conclusion:** There was no significant difference between intermittent oral diazepam or continuous oral phenobarbital.

**Key Words:** Febrile seizure, Phenobarbital, Diazepam, Prevention, Recurrence

### REFERENCES

1. Fukuyama Y. 13<sup>th</sup> Annual Conference on febrile convulsion, Tokyo. Brain Dev 1991;13:203-11.
2. Berg AT, Shinnar S, Hawser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a motor analytic review. J Pediatr 1990; 116:329-37.
3. Berg AT, Shinnar S. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151(4):371-9.
4. Aicardi's. Epilepsy in children. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Williams and Wilkins. 2004 Pp:230-231
5. Autret E, Billard C, Bertrand P, et al. Double blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizure. J Pediatr 1990;117(3):490-4.
6. Rosman NP, Colton , Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizure.
7. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, et al. Prevention of recurrent febrile convulsions: A randomized therapeutic assay: Na Valproate, Phenobarbital, and placebo. Neurol Pediatr 1984; 15:37-42.
8. Ngware E, Bower B. Continuous Na Valprate or phenobarbital in the prevention of simple febrile convulsion. Arch Dis Child 1980; 55:171-4.

9. Herranzet JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988; 29:794-804.
10. Wallace SJ. Continuous prophylactic anticonvulsants in selected children with febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 1975; Suppl: 62-6.
11. Wolf SM. Prevention of recurrent febrile seizure with continuous drug therapy: efficacy and problems of Phenobarbital and Phenytoin therapy. *Febrile seizures*, Raven Press. 127-134.