پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۹، شماره ۲، صفحات ۱۴۷ تا ۱۵۱ (تابستان ۸۴)

Original Article

بررسی تأثیر تاپیرامات به صورت داروی کمکی در کنترل تشنجات مقاوم کودکان در بیمارستان مفید

دکتر راضیه فلاح*، دکتر محمد غفرانی**

* گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
** گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *صرع مقاوم به مواردی اطلاق می شود که حملات صرع با استفاده از داروهای ضدتشنج رایج به خوبی کنترل نشود. هدف از تحقیق حاضر بررسی کارآیی و میزان عوارض جانبی تاپیرامات به صورت داروی کمکی در انواع سندرمهای صرعی مقاوم در کودکان بود.*

مواد و روشها: *در این مطالعه نیمه تجربی، ۴۲ کودک با صرع مقاوم به درمان شرکت کردند. ۱۴ نفر دختر (۳۳/۳٪) و ۲۸ نفر پسر (۶۶/۷٪) در محدوده سنی ۱۵-۱ سال (میانگین سنی ۵/۸ سال) از بین کودکان با صرع مقاوم مراجعه کننده به درمانگاه و یا بخش اعصاب بیمارستان مفید انتخاب و وارد مطالعه شدند. تشنجات بیماران علیرغم مصرف ۱۳-۴ نوع داروی ضد صرع (متوسط ۹ دارو) به طور رضایت بخش کنترل نشده بود. دارو طی یک دوره ۴ هفته ای تیتراسیون به داروهای ضدصرعی همراه اضافه گردید (هفته اول ۳، هفته دوم ۵، هفته سوم ۷ و هفته چهارم ۹ mg/kg). سپس بیمار به مدت سه ماه تحت رژیم دارویی ضدصرعی ثابت (تاپیرامات و داروی ضدصرعی همراه) قرار گرفت.*

یافته ها: *بر اساس طبقه بندی سندرمهای اپی لپتیکی، ۱۴ نفر سندرم لنوکس گشتات (۳۴٪)، ۸ نفر صرع ایدیوپاتیک (۱۹٪)، ۱۶نفر صرع سیمپتوماتیک (۳۸٪) و ۴ نفر صرع میوکلونیک پیشرونده (۹٪) داشتند. در پایان ارزیابی سه ماهه، ۱۷٪ بیماران بدون تشنج شده و در ۲۶٪ کاهش بیش از ۵۰٪ در فرکانس تشنج حاصل گردید. در ۵٪ بیماران حملات صرعی تشدید شد. عوارض خطیر کبدی، کلیوی و خونی در هیچیک از بیماران مشاهده نگردید. عوارض عصبی خفیف و گذرا در ۱۲٪ بیماران دیده شد که شامل کاهش ناچیز اشتها در یک نفر، خواب آلودگی در سه نفر و آتاکسی در یک نفر بود.*

نتیجه گیری: *پاسخ درمانی به تاپیرامات در مطالعه حاضر قابل قبول می باشد. می توان از این دارو در موارد صرع مقاوم سود جست.*

واژگان کلیدی: *صرع مقاوم، تاپیرامات، داروی کمکی.*

مقدمه

تشنج که در ۱۰٪ از کودکان دیده می شود، شایعترین معضلی است که در طب اعصاب کودکان با آن روبرو هستیم. صرع مقاوم (intractable epilepsy) از مشکلات عمده پزشکان اعصاب اطفال به شمار می آید (۱). صرع مقاوم از نظر تعریف به مواردی اطلاق می شود که حملات صرع با استفاده از داروهای ضدتشنج رایج به خوبی کنترل نشود (۲). صرع کنترل نشده ۲۰٪ از موارد صرع کودکان را شامل می شود (۳) و با توجه به اینکه شیوع صرع در جمعیت عادی ۰/۸-۰/۵درصد می باشد، اهمیت درمان این بیماران و نیاز به داروهای ضدصرع جدیدتر بارز می گردد (۴).

یکی از داروهای ضد تشنج جدید تاپیرامات (Topiramate) می باشد که اثرات ضدتشنج آن از طرق زیر اعمال می گردد:

آدرس نویسنده مسئول: یزد، بیمارستان شهید صدوقی، بخش اطفال، دکتر راضیه فلاح
(**email**: fallah@ssu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۰/۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۳/۳۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

- بلوک کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ و در نتیجه کاهش unstaind repetitive firing در نورونهای هیپوکامپ.
- افزایش غلظت گابا (GABA) در مغز از طریق رسپتورهای $GABA_A$ غیر بنزودیازپین که منجر به افزایش جریان یون کلر به داخل نورون می شود. لازم بذکر است که آنتاگونیستهای بنزودیازپین نظیر Flumazenil نمی توانند این اثر تاپیرامات را روی رسپتور GABA بلوک کنند.
- آنتاگونیست ساب تیپ Kainate رسپتورهای گلوتامات و کاهش جریانهای تحریکی بدون اثر روی فعالیت رسپتورهای NMDA گلوتامات.
- مهارکربنیک آنهیدراز اریتروسیت (۵،۶).

این دارو سریعاً از راه گوارشی جذب می شود و bioavailability آن ۹۵-۸۱ درصد می باشد (۷). نیمه عمر دارو ۲۱/۵ ساعت می باشد و فقط ۳۰٪ دارو متابولیزه می شود (۸). لذا تجویز دوبار در روز دارو کافی است. ارتباط مستقیمی بین سطح خونی دارو و کنترل تشنج بیماران و عوارض دارو وجود ندارد و لذا نیازی به تعیین سطح خونی نیست (۹).

کارآیی تاپیرامات در کنترل تشنجهای ژنرالیزه و نیز partial مقاوم به اثبات رسیده است. در مطالعات انجام شده تاپیرامات درکاهش فرکانس تشنجات درسندرم لنوکس–گشتات، Progressive Myoclonic Epilepsy (PME)، سندرم Angelman، سندرم Rett و Drop attack کاملاً موثر بوده است (۲۶-۱۰).

از آنجایی که مرکز آموزشی درمانی مفید اولین و مهمترین مرکز فوق تخصصی اعصاب اطفال در ایران می باشد و بیشتر موارد صرعهای مقاوم از اقصی نقاط کشور به این مرکز ارجاع داده می شوند، برآن شدیم که اثر داروی ضد صرع جدید تاپیرامات را در درمان این بیماران بررسی کنیم به این امید که شاید تجربه ما راه گشای کار آیندگان باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه که به روش Quasi experimental انجام شد ۴۶ کودک مبتلا به صرع مقاوم که به درمانگاه و بخش اعصاب بیمارستان کودکان مفید در فاصله اردیبهشت ۱۳۸۱ تا اردیبهشت ۱۳۸۲ مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند.

معیارهای انتخاب بیماران بشرح زیر بود: گروه سنی ۱۶-۱ سال، مصرف حداقل ۴ نوع یا بیشتر از داروهای ضد تشنج اصلی (فنوباربیتال، فنی توئین، پیریمیدون،کاربامازپین، سدیم والپورات و اتوسوکسامید) بمدت ۶ ماه یا بیشتر، بروز حداقل یک تشنج در ماه، و عدم مصرف داروی تاپیرامات.

بعد از انتخاب بیماران فرم اطلاعاتی مربوطه شامل سن بیمار، سن شروع تشنج، فرکانس تشنج، نوع تشنج، داروهای ضدتشنج مصرفی قبلی و مدت مصرف آن، اتیولوژی، نتایج معاینه فیزیکی و عصبی، EEG، neuroimaging و مطالعات آزمایشگاهی تکمیل گردید.

در شروع مطالعه، هرماه و در پایان مطالعه آزمایشات زیر از بیمار بعمل می آمد: CBC، LFT، BUN، Cr، Ca، P، ALK، UAو نیز EEG.

برای به حداقل رساندن عوارض جانبی تیتراسیون دارو به ترتیب زیر صورت می گرفت:

هفته اول دوز تاپیرامات ۳mg/kg/day، هفته دوم ۵، هفته سوم ۷ و هفته چهارم ۹mg/kg/day در دو دوز منقسم به بیمار داده شد و سپس این دوز نگهدارنده بمدت سه ماه ادامه یافت. طی درمان غیر از تاپیرامات و داروهای ضدتشنج همراه، داروی ضدتشنج جدید اضافه نشد ولی دوز داروی همراه می توانست کاهش یا افزایش یابد. در ویزیتهای ماهانه اطلاعات بالینی والدین در مورد فرکانس تشنج، عوارض جانبی دارو و نیز اطلاعات پاراکلینیک بیمار به صورت مکتوب ثبت می شد.

در پایان ماه سوم کارآیی دارو بررسی شد. ملاک ارزیابی مقایسه تعداد تشنجهای اصلی بیمار سه ماه قبل و سه ماه بعد از اضافه کردن تاپیرامات بود (تعداد تشنج در ماه) که بر این اساس تقسیم بندی زیر صورت گرفت:

Seizure free (قطع کامل تشنج): تمام تشنجات بیمار کنترل شده باشد.

Improved (بهبودی): فرکانس تشنجات اصلی بیمار بیش از ۵۰٪ کاهش یابد.

Unchanged (تغییر نکرده): تفاوت قابل توجه در فرکانس تشنج نداشته باشد.

Worsened (بدتر شده): فرکانس تشنجات اصلی بیمار بیش از ۵۰٪ افزایش یافته باشد.

یافته ها

از ۴۶ بیمار انتخاب شده ۴ مورد بعلت poor compliance و عدم مراجعه مجدد از مطالعه حذف شدند. در کل مطالعه روی ۲۸ پسر و ۱۴ دختر در محدوده سنی ۱ تا ۱۵ سال (متوسط ۵/۸ سال) با متوسط ۷ تشنج در ماه (دامنه، ۹۰۰-۱) انجام شد. بیماران در بدو ورود به مطالعه بین ۴ تا ۱۳ دارو (متوسط

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

۹ دارو) مصرف می کردند. سابقه فامیلی مثبت صرع درخانواده درجه اول در ۲ مورد و در خانواده درجه دوم در ۲۵ مورد گزارش شد.

اتیولوژی بیماران براساس طبقه بندی سندرمهای اپی لپتیک به شرح زیر بود: سندرم لنوکس گشتات ۱۴نفر (۳۴٪)، صرع ایدیوپاتیک ۸ نفر (۱۹٪)، صرع سیمپتوماتیک ۱۶ نفر (۳۸٪) و Progressive myoclonic epilepsy (PME) در ۴ نفر (۹٪). شایعترین نوع تشنج، Mixed type بود که در ۵۲٪ از بیماران دیده شد. تاثیر تاپیرامات بر انواع تشنج در بیماران مورد بررسی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول ۱- مقایسه تاثیرتاپیرامات بر انواع تشنج در۴۲ کودک مبتلا به صرع مقاوم

نوع تشنج	پاسخ به درمان: کنترل	بهبودی	تغییرنکرده	بدترشده	جمع
میوکلونیک	۰	۲	۴	۱	۷
Mixed type	۵	۳	۱۴	۰	۲۲
Atonic	۰	۱	۰	۰	۱
GTCS	۰	۲	۲	۰	۴
تونیک کلونیک فوکال	۱	۰	۰	۰	۱
CPS	۰	۱	۲	۰	۳
تونیک اندام	۱	۲	۰	۱	۴
جمع(درصد)	(۱۷)۷	(۲۶)۱۱	(۵۲)۲۲	(۵)۲	۴۲

مصرف تاپیرامات بعنوان داروی کمکی در کنترل و کاهش چشمگیر حملات صرع مقاوم در ۴۳٪ موارد موثر بود (به طوری که در ۱۷٪ قطع کامل تشنج و در ۲۶٪ کاهش بیش از ۵۰٪ در فرکانس تشنج حاصل گردید). فقط در ۵٪ تشدید حملات گزارش شد. بهترین پاسخ به درمان در صرع ایدیوپاتیک دیده شد (جدول ۲). در ۷ بیماری که مصرف تاپیرامات منجر به قطع تشنج شد، متوسط دوز مصرفی ۶/۱mg/kg/day بود.

عوارض جانبی موقتی و خفیف در ۱۲٪ از بیماران رویت شد که در همگی ظرف چند روز برطرف شد. این عوارض شامل کاهش مختصر اشتها در یک نفر، خواب آلودگی در سه نفر و آتاکسی در یک نفر بود. این عوارض در ابتدای درمان و در فاز تیتراسیون دارو رخ داد که با ادامه درمان نیز ناپدید گردیدند.

برای آزمون فرضیه موثر بودن تاپیرامات در کاهش فرکانس تشنجهای بیماران از آزمون t استفاده شد. تفاوت فرکانس تشنج قبل و بعد از درمان معنی دار بود ($p<0/05$) و کارآمدی دارو مشخص شد. لازم به ذکر است در هیچ یک از بیماران تغییرات قابل توجه در مقادیر بیوشیمیایی خون طی درمان دیده نشد و عوارض خطیر هماتولوژیک، کبدی یا کلیوی در هیچ موردی مشاهده نگردید.

جدول ۲- مقایسه تاثیر تاپیرامات در انواع سندرمهای صرعی

نوع صرع	پاسخ به درمان: کنترل	بهبودی	تغییرنکرده	بدترشده	جمع
سندرم لنوکس گشتات	(۱۴)۲*	-	(۸۶)۱۲	-	۱۴
صرع ایدیوپاتیک	(۳۷/۵)۳	(۲۵)۲	(۳۷/۵)۳	-	۸
صرع سیمپتوماتیک	(۶)۱	(۵۶)۹	(۲۵)۴	(۱۳)۲	۱۶
Progressive myoclonic epilepsy	(۲۵)۱	-	(۷۵)۳	-	۴
جمع(درصد)	(۱۷)۷	(۲۶)۱۱	(۵۲)۲۲	(۵)۲	۴۲

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

بحث

در این مطالعه ۱۷٪ بیماران بدون تشنج شدند (Seizure free) که این نتیجه تقریبا مشابه مطالعه Ritter می باشد (۱۰).

تشنجات mixed type شایعترین فرم تشنج بود و از ۷ بیماری که مصرف تاپیرامات در آنها منجر به قطع تشنج شد، ۵ نفر تشنجهای mixed type داشتند و اثر بخشی قابل توجه دارو در این فرم تشنج باعث دلگرمی است. این در حالیست که بهترین اثر در تشنج تونیک کلونیک فوکال بود که منجر به قطع کامل تشنج شد.

سندرم لنوکس گشتات از شایعترین سندرمهای صرعی مقاوم در کودکان است که ۳۴٪ از جمعیت مورد مطالعه ما را شامل می شد. با مصرف تاپیرامات ۱۴٪ این بیماران بدون تشنج شدند، البته این نتیجه مشابهتی با سایر مطالعات نداشت.

دارو کمترین کارآیی را در سندرم لنوکس گشتات و صرع میوکلونیک پیشرونده(PME) و بیشترین اثر را در مورد صرع ایدیوپاتیک داشت که در ۶۲٪ از بیماران موثر واقع شده بود. تاپیرامات در ۵۶٪ از موارد صرع سمپتوماتیک سبب شد فرکانس تشنج به نصف تقلیل یابد که از این منظر مشابه تحقیق Cappola می باشد (۱۴).

در یک بیمار مبتلا به سندرم Angelman نیز دارو منجر به کاهش فرکانس تشنج بیش از ۵۰ درصد شد که البته این موضوع در مطالعه Franz نیز گزارش شده بود (۱۸).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

دوز متوسط تاپیرامات برای کنترل تشنج در این مطالعه ۶/۱mg/kg/day بود و در مطالعه Montouris نیز متوسط دوز ۷mg/kg/day بود. لازم بذکر است که در تحقیق آنها دوز دارو تا ۱۶mg/kg/day نیز افزایش داده شده بود (۱۱)، اگرچه در مورد اسپاسم شیرخواری دارو تا ۲۵mg/kg/day نیز داده شده است اما تیتراسیون تاپیرامات باید بر اساس پاسخ بالینی صورت گیرد و مثل سایر داروهای ضد صرعی پاسخهای فردی متغیر وجود دارد و اگر بیمار تا دوز ۱۵mg/kg/day را دریافت کرد و فرکانس تشنج کاهش نیافت، باید دارو قطع شود و به داروهای ضد صرع دیگر تبدیل شود (۲۲).

در مطالعه ما تاپیرامات روی انواع تشنج (پارشیل، تونیک کلونیک ژنرالیزه، میوکلونیک، تونیک و اتونیک) موثر بود که این نتیجه مشابه تحقیقات دیگران می باشد (۹). در هیچکدام از بیماران ما عوارض جانبی تهدیدکننده حیات دردرمان با تاپیرامات دیده نشد و این مطلب در تحقیقات قبلی نیز ذکر شده بود (۲۲).

در بررسی کارآیی تاپیرامات در کنترل تشنج در ۴۲ کودک با صرع مقاوم، تغییرات قابل توجه در بیوشیمی خون ایجاد نشد. از آنجائیکه دارو فقط ۲۰٪ متابولسیم کبدی دارد و enzyme inducer نمی باشد، لذا مصرف تاپیرامات در بیماران کبدی معقول بنظر می رسد (۹).

از آنجائی که تاپیرامات یک مهارکننده ضعیف کربنیک آنهیدراز می باشد (مثل استازولامید) و می تواند منجر به اسیدوز متابولیک و نیز نفرولیتیازیس شود، هیدراتاسیون کافی به منظور کاهش ریسک سنگ کلیه توصیه می شود و به این علت از مصرف همزمان تاپیرامات در بیماران با رژیم کتوژنیک باید پرهیز کرد تا از عوارض بعدی جلوگیری شود (۲۳).

در خاتمه متذکر می شویم که می توان قابلیت تحمل دارو را با شروع کردن دارو از دوزهای کمتر و افزایش دادن تدریجی دوز دارو، بهبود بخشید (۲۷).

REFERENCES

1. Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th edi, Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1983.
2. Aicardi J, editor. Epilepsy in children. 2nd edi, New York: Raven Press; 1994. p.391-92.
3. Aicardi J, Bax M, Ogier H, editors. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd edi, Cambridge University Press; 1998. p.575-623.
4. Menkes J, Sankar R. Paroxysmal disorders, In: Menkes J, Sarnad H, eds. Child Neurology. 6th edi, Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 919.
5. Waugh J, Goa KL. Topiramate as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. CNS Drugs 2003; 17(13): 985-92.
6. Bauer J, Schwalen S. Topomax: pharmacological characteristics and current use in epilepsy treatment. Nervenarzt 2000; 71(6): 485-501.
7. Nayak RK, Gisclon LG, Curtin DA, Benet LZ. Estimation of the absolute bioavailability of topiramate in humans without intravenous date. J Clin Pharmacol 1994; 34: 1029.
8. Johannessen SI. Pharmacokinetic and interaction profile of topiramate: review and comparison with other new antiepileptic drugs. Epilepsia 1997; 38(suppl 1); S18-23.
9. Gilman J, Duckowny M. Topiramate in childhood epilepsy. J Child Neurol 2000; 15: S1-2.
10. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Epilepsia 2000; 41 (suppl.1): S82-5.
11. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE. Non-focal generalized tonic-clonic seizures: response during long term topiramate treatment. Epilepsia 2000; 41(suppl.1): S77-81.
12. Yeung S, Ferrie CD, Murdoch Eaton DG, Livingstone JH. Topiramate for drug-resistant epilepsies. Eur J Paediatr Neurol 2000; 4(1): 31-3.
13. Karlov VA, Vlasav PN, Freidkova NV. Experience in combined topiramate therapy of drug-resistant epilepsy. Zh Nevrol Psikhatr Im SS Korsakavo 2003; 103(7): 21-6. (abstract)
14. Cappola G, Caliendo G, Terracciano MM, Buono S, Pellegrino L, Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults. Epilepsy Res 2001; 43(3): 255-60.
15. Jayawant S, Libretto SE. Topiramate in the treatment of myoclonic-astatic epilepsy in children. J Postgrad Med 2003; 49(3): 202-5.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

16. Arvio M, Sillanpa M. Topiramate in long–term treatment of epilepsy in the intellectually disabled. J Intellect Disabil Res 2005; 49(pt3): 183-9.

17. Aykutla E, Baykan B, Gurses C, Bebek N, Buyukbabani N. Add-on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 6(2): 260-63.

18. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. Neurology 2000; 54(5): 1185-8.

19. Buoni S, Zannplli R, Strambi M, Fois A. Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome. J Child Neurol 2004; 19(5): 385-6.

20. Goyal M, Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. J Child Neurol 2004; 19(8): 588-91.

21. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 2000; 41(suppl. 1): S86-90.

22. Glayser TA. Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood. J Child Neurol 2000; 15: S14-S21.

23. Holland KD, Wyllie E. Use of topiramate in localization-related epilepsy in children. J Child Neurol 2000; 15: S3-S6.

24. Lamb EJ, Stevens PE, Nashef L. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. Ann Clin Biochem 2004; 41 (Pt2): 166-9.

25. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, Arends J, Diepman L, Hulsman J. Topiramate in clinical practice: long term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. Epilepsy Behav 2004; 5(3): 380-7.

26. Corredera-Garcia E, Gomez-Alonso J, Arias M. Topiramate therapy in patients with refractory epilepsy. Rev Neurol 2003; 37(5): 401-4.

27. Albsoul-Younes AM, Salem HA, Ajlouni SFl. Topiramate slow dose titration: improved efficacy and tolerability. Pediatr Neurol 2004; 31(5): 349-52.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]