

Comparing Clobazam with Diazepam in Preventing Febrile Seizure in Children: A Randomized Clinical Trial

Sepideh Amouian¹,
Mahdi Jalili Akbarian¹,
Mohsen Arabi²

¹ Neonatal and Pediatric Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

² Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 27, 2013 ; Accepted August 18, 2013)

Abstract

Background and purpose: Febrile seizure is a seizure associated with fever without any evidence of intracranial infection or electrolytic disorder. Its treatment includes anticonvulsant medicines administered for preventing recurrence. In this research, treatments with diazepam and clobazam were evaluated in preventing febrile seizure recurrence among patients admitted to Taleghani Hospital.

Material and Methods: The study population included 150 patients with simple febrile seizure aged between six months to six years of old. They were randomly assigned into two groups to receive either diazepam or clobazam after control of seizure. The patients received diazepam 0.33 mg/kg/ dose every 8h and clobazam in 2.5, 5, 7.5, and 10 mg/kg every 12 h. The results involving fever episodes in each 3 months, side effects of medicines and recurrence were recorded in a check list and then analyzed.

Results: Among the patients 32 were excluded and 118 patients including 61 in diazepam group and 57 in clobazam group were studied. There were 62 males and 56 females in this population. The mean age was 21.05±10.10 months and 21.96±10.74 months in diazepam and clobazam groups, respectively and 21.49±10.39 in total population. There was no significant difference between the two groups in recurrence of febrile seizure ($P>0.05$). No significant difference was found in incidence of ataxia between the two groups. In the group receiving diazepam 45.9% of the patients had drowsiness compared to 8.8% in clobazam group ($P>0.05$). No significant difference was found between the studied groups for medicinal side effects including ataxia, vomiting, anorexia, and irritability ($P>0.05$).

Conclusion: Treatment by clobazam caused recurrence and complications less than diazepam. However, more studies including larger sample sizes are required to confirm these results.

Keywords: Fever, seizure, diazepam, recurrence, clobazam

مقایسه دیازپام و کلوبازام در پیشگیری از عود تشنج ناشی از تب در کودکان: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده

سپیده عمویان^۱

مهدی جلیلی اکبریان^۱

محسن اعرابی^۲

چکیده

سابقه و هدف: تشنج ناشی از تب، تشنجی است همراه با بیماری تب‌دار که در آن شواهدی از عفونت سیستم عصبی مرکزی یا اختلال الکترولیتی وجود ندارد. شایع‌ترین آسیب‌شناسی مربوط به تشنج ناشی از تب، عود تب و تشنج می‌باشد. درمان شامل کنترل تشنج با داروهای ضد تشنج می‌باشد و جهت جلوگیری از عود تب و تشنج نیز دارو تجویز می‌شود. هدف از این پژوهش مقایسه دو داروی دیازپام و کلوبازام از جهت میزان پیشگیری از عود در بیماران بستری شده به علت تب و تشنج می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بوده که در آن ۱۵۰ کودک مبتلا به تب و تشنج ساده در محدوده سنی ۶ ماه تا ۶ سال بعد از کنترل تشنج به طور تصادفی در دو گروه دریافت‌کننده کلوبازام (۷۵ بیمار) و یا دیازپام (۷۵ بیمار) قرار گرفتند. ۳۲ بیمار به دلیل داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج گردیدند و در نهایت ۱۱۸ بیمار (۶۱ مورد در گروه دیازپام و ۵۷ مورد در گروه کلوبازام) بررسی گردیدند. دیازپام با دوز $0.33 \text{ mg/kg/8h Qdose}$ و کلوبازام در دوزهای $2/5$ ، $5/5$ ، $7/5$ و 10 mg بر اساس وزن بدن هر ۱۲ ساعت داده شد. نتایج حاصل از مطالعه شامل تعداد موارد تب در هر ۳ ماه، عوارض دارو، عود تشنج در چک لیست ثبت و بین دو گروه با استفاده از آزمون Chi-Square مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۱۸ بیمار مورد بررسی، ۶۲ نفر مذکر و ۵۶ نفر مؤنث بودند. میانگین سن در گروه دیازپام، $21/1 \pm 10/1$ ماه و در گروه دریافت‌کننده کلوبازام $21/9 \pm 10/7$ ماه و در کل جامعه مورد مطالعه $21/5 \pm 10/4$ ماه بود. میزان عود تب و تشنج در طول مطالعه در گروه کلوبازام $5/3$ درصد و در گروه دیازپام $9/7$ درصد بود ($p > 0/05$). هم‌چنین تفاوت آماری معنی‌داری در عود تب و تشنج بین دو گروه با در نظر گرفتن سن، جنس، سابقه خانوادگی تب و تشنج، سابقه فردی تب و تشنج و فاصله تب با تشنج وجود نداشت ($p > 0/05$). دو گروه از نظر بروز عارضه آتاکسی تفاوت معنی‌داری نداشتند. تعداد ۲۸ نفر ($45/9$ درصد) از بیماران دریافت‌کننده دیازپام دچار خواب‌آلودگی شدند که این رقم در گروه کلوبازام $8/8$ درصد بود ($p > 0/01$). هم‌چنین بروز عوارض دارویی مانند آتاکسی، خواب‌آلودگی و سایر عوارض دارویی و ارتباط آن‌ها با سن و جنس مورد بررسی قرار گرفت که بر اساس آزمون آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه یافت نشد ($p > 0/05$).

استنتاج: به طور کلی، درمان با کلوبازام باعث کاهش عود تشنج و هم‌چنین عوارض کم‌تری نسبت به دیازپام می‌شود. اگرچه حجم نمونه بیش‌تری برای تأیید این موضوع مورد نیاز می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تب و تشنج، دیازپام، عود، کلوبازام

مقدمه

شرح داده شده بود ولی تا سال ۱۹۸۰ میلادی این‌که تشنج ناشی از تب به عنوان یک یافته کلینیکی جدا از

اگرچه رابطه بین تب و تشنج در کودکان برای اولین بار توسط Hippocrates در قرن پنجم قبل از میلاد

E-mail: jalilim56@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهدی جلیلی اکبریان - گرگان گرگان بلوار صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی

۱. استادیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۲. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۲/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۳/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۵/۲۷

کلوبازام و ۳۵ کودک در گروه دیازپام قرار داشتند، کلوبازام از لحاظ عود مانند دیازپام بود ولی عوارض جانبی آن به طور قابل ملاحظه‌ای کم‌تر از دیازپام بود (عود تشنج در گروه کلوبازام ۱/۷ درصد و در گروه دیازپام ۳/۱ درصد، خواب آلودگی و رخوت در گروه کلوبازام ۱۴/۲ درصد و در گروه دیازپام در ۵۴ درصد موارد رخ داد که از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود $(p=0/0001)$ (۱۹).

والدین معمولاً برای جلوگیری از عود تب و تشنج درمان دارویی تقاضا می‌نمایند که برای جلوگیری از نگرانی والدین و در کودکان با ریسک عود بالا می‌توان از بنزودیازپین‌های خوراکی (دیازپام یا کلوبازام) استفاده کرد. هر دو دارو از لحاظ جلوگیری از عود تأثیر مشابهی دارند و به صورت خوراکی، رکتال یا زیر زبانی به عنوان پروفیلاکسی متناوب استفاده می‌شوند (۱۰). دیازپام شایع‌ترین داروی مورد استفاده برای این منظور می‌باشد اما عوارض جانبی نظیر خواب آلودگی و آتاکسی دارد (۱۰، ۱۶).

کلوبازام درمانی مؤثر برای تشنج در بزرگسالان و کودکان می‌باشد (۱۵، ۱۶، ۲۰، ۲۱). کلوبازام (۵۱) بنزودیازپین) یک تا چهار ساعت بعد از تجویز خوراکی جذب می‌شود و نیمه عمر ۱۸ ساعته (۱۰-۳۰ ساعته) دارد و نسبت به دیازپام خواب آلودگی و تأثیرات رفتاری کم‌تری دارد (۲۲). با توجه به تفاوت در میزان بروز عود تشنج در کلوبازام در مقایسه با دیازپام در مطالعات مختلف و قطعی نبودن نتایج (۹، ۱۳، ۱۶) و هم‌چنین با توجه به این که تب و تشنج شایع‌ترین اختلال تشنجی کودکان ۶ ماه تا ۶ ساله می‌باشد و عود آن درصد بالایی را در دو سال اول بعد از حمله تب و تشنج شامل می‌شود و با عنایت به این که مطالعات کمی در ایران راجع به این موضوع انجام شده است بر آن شدیم تا مقایسه‌ای بین دو داروی کلوبازام و دیازپام در پیشگیری از عود تب و تشنج انجام دهیم.

دیگر انواع تشنج در کودکان می‌باشد، شرح داده نشد (۱). معمولاً سن کودک بیش از ۱ ماه و بدون سابقه تشنج و تب قبلی بوده و اکثر موارد تب و تشنج بین سن ۶ ماه و ۵ سالگی رخ داده و بالاترین شیوع آن در ۱۴ تا ۱۸ ماهگی است (۲، ۳). در کشورهای غربی و اروپایی، در حدود ۴ درصد موارد تب و تشنج در ۶ ماه اول زندگی و ۹۰ درصد آن‌ها بین ۶ ماهگی تا ۳ سالگی رخ می‌دهد (۴-۶). تشنج ناشی از تب شیوع ۲ تا ۵ درصد در شیرخواران دارد که آن را شایع‌ترین اختلال نورولوژیکی در کودکان ساخته است (۷-۱۱). کودکانی که یک بار تشنج ناشی از تب را تجربه کرده‌اند نسبت به جمعیت عمومی شیوع بالاتری از صرع (۳ تا ۱۲ درصد) تا سن بلوغ خواهند داشت (۱)، خطر عود تشنج در کودکان ۲/۷ تا ۳/۳ درصد و ریسک عود ۲۹ تا ۳۵ درصد برآورد شده است (۱۳).

عود تشنج یکی از مشکلات است که حدود یک سوم کودکان بعد از تشنج ناشی از تب آن را تجربه خواهند کرد (۱، ۱۴). یک دوم عودها در طول ۶ ماه اول و سه چهارم آن‌ها در طول یک سال و نزدیک به ۹۰ درصد از آن‌ها در طول دو سال بعد از تب و تشنج اتفاق می‌افتد (۱، ۱۵، ۱۶). سن بروز این عارضه احتمالاً قوی‌ترین عامل برای عود است، ۵۰ درصد زیر یک سال در مقابل ۲۰ درصد بالای یک سال احتمال عود دارند (۱۷، ۱۸). برخی از عوامل مؤثر بر عود عبارتند از: سن کم‌تر از ۱۸ ماه، تاریخچه مثبت افراد درجه اول و دوم فامیل از تشنج ناشی از تب، تب پایین، فاصله کم‌تر از ۱ ساعت تب از تشنج (۲، ۳). در یک مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده که در آن ۷۵ کودک تحت درمان با دیازپام قرار گرفتند، نسبت شانس عود تشنج در گروه دیازپام ۲/۳ برابر نسبت به گروه کلوبازام بود (۱۴). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر نشان داده شده است که دیازپام خوراکی و کلوبازام که هنگام تب داده می‌شود به طور مساوی در کاهش خطر عود تشنج مؤثر هستند (۹). در کارآزمایی بالینی دیگری که تعداد ۳۷ نمونه در گروه

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دارای دو گروه موازی بوده که به صورت تصادفی با دریافت درمان کلوبازام و دیازپام در مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان به عنوان بیمارستان دانشگاهی فوق تخصصی کودکان در مرکز استان گلستان انجام شد. برای محاسبه حجم نمونه میزان عود ۱/۷ درصد برای کلوبازام در نظر گرفته شده است (۲۱-۱۹). در خصوص دیازپام میزان عود ۳/۱ درصد، ۲۹ درصد، ۲۰ درصد و ۱۰ درصد در مطالعات مختلف وجود دارد (۱۰، ۱۱، ۱۹) و عود ۱۰ درصد در گروه دیازپام برای محاسبه حجم نمونه مورد استفاده قرار گرفت. با در نظر گرفتن خطای اول و دوم ۵ درصد و ۲۰ درصد، حجم نمونه ۱۲۲ در هر گروه محاسبه شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بودند:

- ۱- کودکان دارای سابقه تب و تشنج ساده (یک تا دو بار)
 - ۲- عدم وجود سابقه تشنج بدون تب قبلی
 - ۳- عدم وجود اختلال تکامل یا نورولوژیک یا سابقه بیماری
 - ۴- کودکانی که دسترسی به مراکز پزشکی ندارند یا دور از مراکز پزشکی زندگی می‌کنند
 - ۵- کودکانی که توسط افراد متعدد نگهداری می‌شوند
 - ۶- کودکان والدینی که در مورد تشنج فرزندشان بسیار مضطرب می‌باشند.
- ابتدا همه بیماران از نظر رد بیماری‌های جدی تب دار نظیر مننژیت و انسفالیت مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

- ۱- بیمارانی بدون تشنج ژنرالیزه و یا با علایم کانونی که بیش از ۱۵ دقیقه طول کشیده و در عرض ۲۴ ساعت بیش از ۱ بار اتفاق افتاده است.
- ۲- وجود اختلال نورولوژیک و معاینه عصبی غیر طبیعی و اختلال تکاملی یا بیماری پیشرونده عصبی

۳- وجود تشنج به دلیل عفونت سیستم عصبی مرکزی و این که تشنج به علت سایر موارد (اپی لپسی، اختلال الکترولیتی، تروما و غیره) باشد.

۴- وجود EEG غیر طبیعی

تصادفی سازی: با استفاده از جدول اعداد، تصادفی گروه‌بندی انجام شد. پاکت‌های از قبل آماده شده برای تخصیص بیماران به گروه درمان وجود داشت و اختصاص درمان به بیماران توسط رزیدنت کودکان و پزشک فوق تخصص اعصاب کودکان انجام شد.

درمان با کلوبازام: قرص کلوبازام شرکت کیمیدارو در ۲ روز اول هر بیماری تب‌دار که با مراجعه به پزشک و بعد از معاینه کودک علت تب بررسی شد، به کودک با دوز زیر داده شد:

کم‌تر از ۵ کیلوگرم (۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز)، ۶ تا ۱۰ کیلوگرم (۵ میلی‌گرم دو بار در روز)، ۶ تا ۱۵ کیلوگرم (۷/۵ میلی‌گرم دو بار در روز)، بیش‌تر از ۱۵ کیلوگرم (۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز).

درمان با دیازپام: قرص دیازپام شرکت کیمیدارو در ۲ روز اول هر بیماری تب‌دار که با مراجعه به پزشک بعد از معاینه کودک علت تب بررسی شد، با دوز ۰/۳۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در هر روز هر ۸ ساعت به کودک داده شد.

قابل ذکر است که به والدین آموزش داده شد که در شروع هر بیماری تب‌دار، علاوه بر درمان اختصاصی بیماری تب‌دار و همچنین دادن استامینوفن تجویز شده توسط پزشک، داروی کلوبازام و یا دیازپام را با دوز ذکر شده فقط در ۴۸ ساعت اول هر بیماری تب‌دار به کودک خود بدهند و بعد از ۴۸ ساعت حتی در صورت ادامه تب، کلوبازام و یا دیازپام را قطع کنند.

قطع درمان یا تغییر دارو: بنزودیازپین‌ها از جمله کلوبازام و دیازپام جزو داروهای شناخته شده جهت پیشگیری از عود تب و تشنج در کودکان هستند. هر یک ماه در صورت عدم مراجعه بیماران با پی‌گیری تلفنی عوارض ایجاد شده در پرونده بیمار ثبت شد.

SPSS نسخه ۱۶ وارد و تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه عود، درصد بروز عوارض دارویی و سایر متغیرهای کیفی از Chi-square test استفاده شد. سطح معنی داری ۵ درصد و آنالیز بر اساس پروتکل انجام شد. نسبت شانس و ۹۵ درصد فاصله اطمینان نیز محاسبه شد.

یافته ها

تعداد ۱۵۰ کودک با تشخیص تب و تشنج بستری شده در مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان برای ورود به مطالعه ارزیابی شدند که واجد شرایط ورود به مطالعه بوده و به صورت تصادفی در گروه‌های مطالعه قرار گرفتند. از این تعداد ۳۲ بیمار به دلایل دارا بودن معیارهای خروج از طرح، از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۱۸ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه درمان قرار گرفتند (۶۱ نفر در گروه درمان با دیازپام و ۵۷ نفر در گروه درمان با کلوبازام) و به مدت ۱۲ ماه پیگیری شدند. به دلیل نایاب شدن داروی کلوبازام و محدودیت‌های موجود در زمان اجرای مطالعه امکان ورود افراد بیش‌تر به مطالعه فراهم نشد. از این تعداد ۶۲ بیمار مذکر (۵۲/۵ درصد) و ۵۶ نفر مؤنث (۴۷/۵ درصد) بودند. میانگین سنی در گروه درمان با دیازپام $21/1 \pm 10/1$ ماه و در گروه مصرف‌کننده کلوبازام $21/9 \pm 10/7$ ماه و در کل بیماران مورد مطالعه $21/5 \pm 10/4$ ماه بود. توزیع فراوانی عود تب و تشنج در دو گروه مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج حاصل از آن در جدول شماره ۱

کورسازی: مطالعه به صورت کورسازی نشده بود و بیماران و پزشکان معالجه‌گر از نوع درمان مطلع بودند. تجزیه و تحلیل آماری کورسازی شده بود و بدون آگاهی از نوع درمان انجام شد.

مدت مطالعه و پیگیری: کل مدت مطالعه ۱۲ ماه بود. بیماران هر ۳ ماه به مدت ۱۲ ماه در درمانگاه مرکز ویزیت و از نظر عود تب و تشنج و هم‌چنین عوارض داروها پیگیری شدند. بررسی عود تشنج و عوارض داروها توسط پرسش از والدین صورت گرفت.

ارزیابی نتایج درمان: در ابتدای مطالعه چک لیست ضمیمه برای هر بیمار تکمیل شد و اطلاعات اولیه از جمله تعداد موارد تب، عوارض دارو، عود تشنج در آن ثبت گردید. بیماران هر ۳ ماه یک‌بار به کلینیک فوق تخصصی اعصاب کودکان مراجعه کرده و مورد ویزیت قرار گرفتند. نحوه اندازه‌گیری و ثبت عوارض: عوارض دیازپام شامل خواب آلودگی، آتاکسی، لتارژی و تحریک‌پذیری (irritability) می‌باشد. عوارض کلوبازام شامل خواب آلودگی، توجه کم، تغییرات خلق و خوی (mood)، آتاکسی و افزایش بزاق دهان (drooling) می‌باشد و در مورد بروز هر یک از این عوارض به والدین کودکانی که وارد مطالعه شده بودند، آموزش داده شد تا تعداد موارد عود تشنج و عوارض آن‌را در چک لیستی که به همین منظور در اختیار آن‌ها قرار داده شده بود وارد کنند.

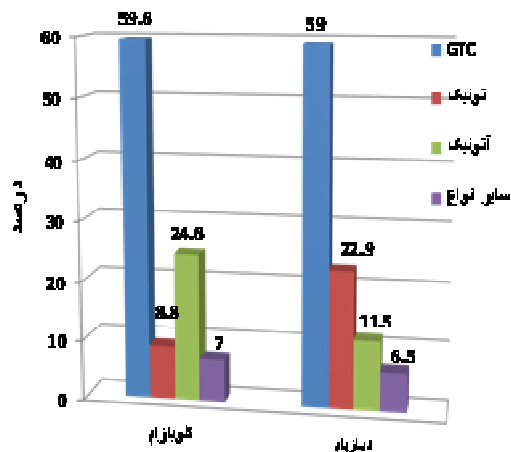
تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های مطالعه در نرم افزار

جدول شماره ۱: عود تشنج در بیماران مورد بررسی بر اساس گروه درمانی

عود تشنج بر اساس مشخصات مختلف (تعداد افراد در هر گروه)	کلوبازام تعداد (درصد)	دیازپام تعداد (درصد)	سطح معنی داری
عود تشنج (کلوبازام: ۵۷ نفر - دیازپام: ۶۱ نفر)	۳ (۵/۳)	۶ (۹/۷)	۰/۲۸
عود تشنج در جنس مذکر (کلوبازام: ۲۷ نفر - دیازپام: ۳۵ نفر)	۲ (۷/۴)	۴ (۱۱/۴)	۰/۴۶۸
عود تشنج در جنس مؤنث (کلوبازام: ۳۰ نفر - دیازپام: ۲۶ نفر)	۱ (۳/۳)	۲ (۷/۷)	۰/۴۴۶
عود تشنج در سن ۱۲ ماه و بیش‌تر (کلوبازام: ۴۷ نفر - دیازپام: ۴۸ نفر)	۳ (۶/۴)	۵ (۱۰/۴)	۰/۳۶۹
عود تشنج در سن کمتر از ۱۲ ماه (کلوبازام: ۱۰ نفر - دیازپام: ۲۳ نفر)	۰	۱ (۷/۷)	۰/۵۶۵
عود با سابقه تب و تشنج در خانواده (کلوبازام: ۷ نفر - دیازپام: ۱۳ نفر)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۱۵/۴)	۰/۹۴۷
عود بدون سابقه تب و تشنج در خانواده (کلوبازام: ۱۳ نفر - دیازپام: ۴۸ نفر)	۲ (۴/۲)	۴ (۸/۳)	۰/۴۳۱
عود با سابقه تب و تشنج در فرد (کلوبازام: ۳ نفر - دیازپام: ۱۸ نفر)	۰	۰	-
عود بدون سابقه تب و تشنج در فرد (کلوبازام: ۵۴ نفر - دیازپام: ۴۳ نفر)	۱۷ (۳۱/۵)	۶ (۱۴/۰)	۰/۰۴۴
عود در فاصله ۱ ساعت و بیش‌تر تب یا تشنج (کلوبازام: ۴۴ نفر - دیازپام: ۵۱ نفر)	۰	۴ (۷/۸)	۰/۱۲۱
عود در فاصله کم‌تر از ۱ ساعت تب یا تشنج (کلوبازام: ۱۳ نفر - دیازپام: ۱۰ نفر)	۳ (۲۳/۳)	۲ (۲۰/۰)	۰/۹۸۵

گروه کلوبازام بیش تر بوده است اما تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۲ توزیع فراوانی عوارض دارویی را در دو گروه دارویی دیازپام و کلوبازام نشان می‌دهد. بروز آتاکسی در گروه کلوبازام نسبت به دیازپام کاهش داشته است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. خواب آلودگی در گروه دیازپام بیش از ۵ برابر گروه کلوبازام بروز کرده بود که این تفاوت از نظر آماری نیز معنی دار بود و در دو جنس نیز الگوی مشابهی وجود داشت. سایر عوارض دارویی (استفراغ، تحریک پذیری و بی‌اشتهایی) در ۳ نفر از بیماران گروه دارویی کلوبازام و ۳ نفر در گروه دیازپام گزارش شده بود که از نظر آماری مشابه بود (۵/۳ در مقابل ۴/۹ درصد، $p=0/627$).



نمودار شماره ۱: فراوانی نسبی انواع تشنج در دو گروه مورد مطالعه

ارائه شده است. اگر چه که عود در گروه کلوبازام نسبت به گروه دیازپام کاهش نشان داد (۵/۳ درصد در برابر ۹/۷ درصد) اما آزمون دقیق فیشر تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. در هر دو جنس، عود در گروه کلوبازام نسبت به دیازپام کم‌تر بوده است اگرچه تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در هر دو گروه دارویی در افراد دارای سابقه فردی تب و تشنج هیچ‌گونه عودی مشاهده نشد و آزمون آماری رابطه معنی‌داری را بین عود و سابقه فردی تب و تشنج نشان نداد. اگر چه در گروه دیازپام عود بیش‌تری در فاصله بیش از یک ساعت تب با تشنج مشاهده می‌شود اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. در فاصله تب با تشنج کم‌تر از یک ساعت در گروه کلوبازام، عود اندکی بیش‌تر از گروه دیازپام بود اما بر اساس آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نسبت شانس برای عود بدون سابقه تب و تشنج در گروه کلوبازام نسبت به دیازپام ۲/۸۳ بود (95% CI: 1.1 to 7.9). در بررسی انواع تشنج مشاهده شد که تشنج تونیک در گروه دیازپام و تشنج آتونیک در گروه کلوبازام بیش‌تر است، در حالی که فراوانی نسبی تشنج نوع GTC و سایر انواع تشنج بین دو گروه مشابه بود (نمودار شماره ۱). در مجموع تفاوت انواع تشنج بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/088$). در بررسی انواع تشنج مشاهده شد که تشنج تونیک در گروه دیازپام و تشنج آتونیک در

جدول شماره ۲: عوارض دارویی در بیماران مورد بررسی بر اساس گروه درمانی

عارضه دارویی (تعداد افراد در هر گروه)	کلوبازام (تعداد (درصد))	دیازپام (تعداد (درصد))	سطح معنی‌داری
آتاکسی (کلوبازام: ۵۷ نفر - دیازپام: ۶۱ نفر)	۱ (۱/۷۵)	۳ (۴/۹)	۰/۳۳۵
آتاکسی در جنس مذکر (کلوبازام: ۲۷ نفر - دیازپام: ۳۵ نفر)	۰	۳ (۸/۶)	۰/۲۵
آتاکسی در جنس مؤنث (کلوبازام: ۳۰ نفر - دیازپام: ۲۶ نفر)	۱ (۳/۳)	۰	۰/۹۶۵
آتاکسی در سن ۱۲ ماه و بیش‌تر (کلوبازام: ۴۷ نفر - دیازپام: ۴۸ نفر)	۱ (۲/۱)	۳ (۶/۳)	۰/۶۱۷
آتاکسی در سن کم‌تر از ۱۲ ماه (کلوبازام: ۱۰ نفر - دیازپام: ۲۳ نفر)	۰	۰	-
خواب آلودگی (کلوبازام: ۵۷ نفر - دیازپام: ۶۱ نفر)	۵ (۸/۸)	۲۸ (۴۵/۹)	۰/۰۰۰۱
خواب آلودگی تشنج در جنس مذکر (کلوبازام: ۲۷ نفر - دیازپام: ۳۵ نفر)	۳ (۶/۰)	۱۶ (۵۷/۱)	۰/۰۰۳
خواب آلودگی در جنس مؤنث (کلوبازام: ۳۰ نفر - دیازپام: ۲۶ نفر)	۲ (۶/۷)	۱۲ (۴۶/۲)	۰/۰۰۱
خواب آلودگی در سن ۱۲ ماه و بیش‌تر (کلوبازام: ۴۷ نفر - دیازپام: ۴۸ نفر)	۴ (۵/۰)	۲۴ (۲۷/۶)	۰/۲۲۹
خواب آلودگی در سن کم‌تر از ۱۲ ماه (کلوبازام: ۱۰ نفر - دیازپام: ۲۳ نفر)	۱ (۱/۰)	۴ (۱۸/۲)	۰/۹۴۸

نسبت شانس برای خواب آلودگی در گروه کلوبازام نسبت به دیازپام ۰/۱۲ بود (95% CI: 0.04 to 0.33).

بحث

در این مطالعه عود تشنج در دو گروه کلوبازام و دیازپام و هم‌چنین رابطه عود با فاکتورهای جنس، سن و سابقه خانوادگی تب و تشنج، سابقه فردی تب و تشنج، فاصله تب با تشنج و عوارض داروها شامل آتاکسی، خواب آلودگی و سایر عوارض نظیر استفراغ، تحریک پذیری و بی‌اشتهایی مورد بررسی قرار گرفت که به جز در بررسی خواب آلودگی در دو گروه در بقیه موارد از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد اما در مواردی از نظر کلینیکی تفاوت‌هایی وجود داشت.

در شک بالا به مننژیت در کودک با تب و تشنج به خصوص تشنج پایدار لازم است کودک تحت درمان آنتی‌بیوتیک و پونکسیون کم‌ری قرار گیرد (۲۳). در این مطالعه کودکان با تب و تشنج ساده بعد از ترخیص تحت پی‌گیری یک ساله قرار می‌گرفتند. برخی از مطالعات به مقایسه کلوبازام در مقابل پلاسبو به عنوان پروفیلاکسی پرداخته‌اند (۸، ۲۱، ۲۴) اما مطالعات اندکی وجود دارد که به مقایسه کلوبازام و دیازپام در کنترل عود تب و تشنج پرداختند (۹، ۲۴، ۲۵).

در مطالعه Gulati و همکاران در سال ۲۰۰۶ با بررسی ۷۵ بیمار مبتلا به تب و تشنج، در بیماران تحت درمان با کلوبازام عود کم‌تری از تب و تشنج نسبت به بیماران تحت درمان با دیازپام مشاهده گردید ولی در مطالعه حاضر چنین نتیجه‌ای به دست نیامد. دلیل آن شاید کم‌تر بودن حجم نمونه مطالعه حاضر باشد (۲۶) و نیز در مطالعه Mewasingh که مقایسه‌ای بین روش متناوب و مداوم داروی ضد تشنج دیازپام بود تفاوتی از نظر آماری وجود نداشت (۲۷).

Guberman و همکاران بیان می‌دارند که کلوبازام خواص تسکین‌دهندگی و ضد تشنجی بیش‌تری نسبت به دیازپام دارد (۲۸). Karande نیز بیان می‌دارد کلوبازام

در جلوگیری از عود تب و تشنج نسبت به دیازپام در کودکانی که سابقه حداقل یک بار تب و تشنج داشته‌اند مؤثرتر می‌باشد اما در مطالعه حاضر از لحاظ آماری تفاوتی مشاهده نشد ($p=0/45$). البته با این که حجم نمونه‌ها در دو مطالعه برابر است ولی مدت پی‌گیری بیماران در مطالعه Karande بیش‌تر بوده است (۹).

خسروشاهی و همکاران ۷۲ بیمار مبتلا به تب و تشنج را تحت مطالعه قرار دادند. در این مطالعه ۳۷ بیمار تحت درمان با دیازپام و ۳۵ بیمار تحت درمان با کلوبازام قرار گرفتند. نتایج مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در درمان عود تب و تشنج نشان نداد (۱۹). با توجه به مشاهده ۱/۷ درصد عود در گروه کلوبازام و ۳/۱ درصد عود در گروه دیازپام در مطالعه خسروشاهی تعداد نمونه‌های مورد بررسی توسط ایشان power حدود ۲۰ درصد برای مقایسه این تفاوت را داشته است. مطالعه حاضر نیز در توافق با مطالعه خسروشاهی می‌باشد و کاهش موارد عود در گروه کلوبازام نسبت به گروه دیازپام از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($p=0/280$). به دلیل مشکلات کمبود دارو و کامل نشدن تعداد نمونه مورد مطالعه power حدود ۱۰ درصد برای مقایسه این تفاوت ایجاد نموده است. مطالعه حاضر نیز در توافق با مطالعه خسروشاهی می‌باشد ($p=0/280$). اگر چه آزمون آماری بیانگر تفاوت بین دو گروه نمی‌باشد اما به نظر می‌رسد که از نظر کلینیکی دو دارو می‌توانند اثر متفاوتی داشته باشند چنان که عود کم‌تری در گروه مصرف‌کننده کلوبازام نسبت به گروه مصرف‌کننده دیازپام حاصل شد. این نتیجه علی‌رغم غیر متفاوت بودن اثر دو دارو در عود تب و تشنج از جنبه آماری، در تأیید مطالعات پیشین مبنی بر مؤثرتر بودن کلوبازام نسبت به دیازپام می‌باشد. در بررسی رابطه عود با جنسیت بین دو گروه دارویی، آزمون دقیق فیشر تفاوت معنی‌داری را در هر دو جنس مذکر و مؤنث در این مطالعه نشان نداد. اما نتیجه بررسی نشان داد که در هر دو جنس در گروه دیازپام

عود بیش تری وجود داشته است. مطالعه قبلی در این زمینه در دست نمی‌باشد. سن ابتلا به تب و تشنج نیز از دیگر فاکتورهای خطر در عود می‌باشد. در بسیاری از متون سن را به عنوان یگانه و قوی‌ترین عامل خطر در عود در نظر می‌گیرند (۳۰، ۲۹، ۲۲، ۱۲). Berg و همکاران، بیان می‌دارند که در بیماران کم‌تر از ۱۵ ماه ریسک بیش تری برای عود تب و تشنج وجود دارد (۳۱). در این مطالعه در بررسی رابطه سن با عود تب و تشنج از نظر آماری (آزمون دقیق فیشر) تفاوتی بین دو گروه دارویی یافت نشد اما به طور کلی در گروه سنی ≥ 12 ماه عود بیش تری مشاهده شد که در توافق با مطالعات پیشین است. هم‌چنین مشاهده گردید که در هر دو گروه سنی < 12 ماه و ≥ 12 ماه در گروه دیازپام عود بیش تری وجود داشت. این نتیجه می‌تواند از نظر کلینیکی دارای اهمیت باشد.

ریسک عود تب و تشنج در ارتباط با سابقه تب و تشنج در خویشاوندان درجه یک (والدین و خواهران و برادران) و یا خویشاوندان از هر درجه‌ای در مطالعات دیگر گزارش شده است (۳۴-۳۲). نتایج نشان داده‌اند که میزان تأثیر سابقه تب و تشنج در خویشاوندان درجه دو و سه بر روی ریسک عود تب و تشنج ناشناخته می‌باشد. به‌طور کلی شانس کودک برای داشتن سابقه خانوادگی مثبت تب و تشنج متناسب با تعداد خویشاوندان (افراد خانواده) است. بنابراین کودکان با خانواده‌های بزرگ‌تر احتمال بیش تری برای داشتن سابقه خانوادگی مثبت خواهند داشت (۳۵). علی‌رغم این که سابقه خانوادگی تب و تشنج یکی از ریسک فاکتورهای عود در تب و تشنج محسوب می‌شود، در این مطالعه رابطه‌ای بین سابقه قبلی تب و تشنج در خانواده با عود تب و تشنج در هیچ یک از دو گروه دارویی یافت نشد. نتیجه به دست آمده می‌تواند به دلیل کوچک بودن حجم جامعه مورد مطالعه باشد. در بررسی سابقه قبلی تب و تشنج در فرد نیز هیچ گونه رابطه‌ای با عود مشاهده نشد و به طور کلی در هیچ یک از افراد دارای سابقه فردی تب و تشنج عودی مشاهده نگردید.

Berg و همکاران کوتاه بودن فاصله تب پیش از تشنج را یکی از عوامل عود تب و تشنج بیان می‌دارند (۱۲). در این تحقیق رابطه عود با فاصله تب و تشنج در دو فاصله زمانی کم‌تر از یک ساعت و بیش از یک ساعت مورد بررسی قرار گرفت. در فاصله تب با تشنج بیش تر از ۱ ساعت در گروه دارویی کلوبازام عودی مشاهده نشد. اما در فاصله تب با تشنج کم‌تر از ۱ ساعت در گروه کلوبازام عود، اندکی بیش تر از دیازپام بود. آزمون دقیق فیشر در هر دو مورد از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را بین گروه کلوبازام و مورد نشان نداد. بیش تر بودن نسبت عود در فاصله تب با تشنج کم‌تر از ۱ ساعت قابل تأمل است و در توافق با مطالعه Berg و همکاران می‌باشد.

عوارض جانبی دو دارو نیز قابل مقایسه می‌باشند. عوارض جانبی دیازپام در ۲۵ تا ۳۰ درصد کودکان آتاکسی، بی‌حالی، زودرنجی و در موارد خفیف تر اختلال در صحبت کردن، افسردگی و اختلال در خواب می‌باشد (۱۱). عوارض جانبی کلوبازام نیز مشابه سایر بنزودیپین‌ها اما با شدت کم‌تر می‌باشد (۹). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عوارض جانبی کلوبازام نسبت به دیازپام در کودکان مبتلا به تب و تشنج کم‌تر می‌باشد (۲۱، ۱۹). خسروشاهی و همکاران نیز این مطلب را در تحقیقات خود تأیید نموده‌اند (۱۹).

در مطالعه حاضر عوارض دارویی خواب آلودگی، آتاکسی و سایر عوارض (استفراغ، تحریک پذیری و بی‌اشتهایی) در دو گروه دارویی تحت بررسی قرار گرفتند. خواب آلودگی در دو گروه تفاوت فاحشی داشت و آزمون آماری chi-squer نیز این تفاوت معنی‌دار را نشان داد ($p=0/000$). در بررسی خواب آلودگی بر اساس جنسیت و سن بیماران مشاهده گردید در هر دو گروه دارویی خواب آلودگی در جنس مذکر و سن بالای ۱۲ ماه بیش تر است اما با این وجود آزمون آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. آتاکسی نیز در دو گروه دارویی از نظر آماری تفاوتی نداشت

مطالعات بعدی بر روی تعداد بیش‌تری از بیماران در یک جامعه بزرگ‌تر مثلاً حدود ۲۰۰ نفر صورت گیرد و نتیجه قابل‌تعمیم‌تری به دست آید. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود طول مدت زمان پی‌گیری بیماران به منظور به دست آمدن نتایج قطعی‌تر افزایش یابد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مقایسه عود تب و تشنج در بیماران مبتلا به تب و تشنج بین دو گروه تحت درمان با دیازپام و کلوبازام از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. تعداد افراد دارای عود تب و تشنج در گروه دارویی دیازپام بیش‌تر بود و از نظر کلینیکی می‌تواند دارای اهمیت باشد. درمان با کلوبازام باعث کاهش عود تشنج و هم‌چنین عوارض کم‌تر شده است اگرچه حجم نمونه بیش‌تری برای تأیید این موضوع مورد نیاز می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی پایان‌نامه تحصیلی دوره دستیاری کودکان بوده که با بودجه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام گرفته است. لازم است مراتب تشکر خود را از مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان، مسئولین بخش‌های بیمارستانی مخصوصاً بخش اعصاب کودکان و بخش اورژانس و کلیه پرستاران و همکارانی که ما را در پی‌مودن این راه کمک کردند اعلام نمایم. تشکر ویژه خود را از والدین محترم کودکانی که در این طرح شرکت داشتند نیز ابراز می‌داریم.

($p=0/305$) اما به طور کلی در افراد با مصرف دیازپام آتاکسی بیش‌تری رخ داد. در مطالعه Rose و همکاران که به بررسی اثر درمانی کلوبازام بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به تب و تشنج پرداختند، آتاکسی کم‌تری در این بیماران در مقایسه با بیماران تحت درمان با دیازپام در مطالعات پیشین مشاهده گردید و در توافق با مطالعه حاضر می‌باشد (۲۱). در بررسی آتاکسی به تفکیک جنسیت و سن نیز آزمون دقیق فیشر رابطه معنی‌داری را نشان نداد. اما مشاهده گردید در سن بالای ۱۲ ماه در هر دو گروه آتاکسی بیش‌تری رخ داده است. در افراد دارای آتاکسی و بدون آتاکسی در گروه دارویی دیازپام تعداد افراد مذکر و در گروه دارویی کلوبازام تعداد افراد مؤنث اندکی بیش‌تر است اما آزمون‌های آماری در هیچ یک از این گروه‌ها رابطه معنی‌داری را نشان نداد. در بررسی کلی سایر عوارض دارویی در دو گروه، هیچ‌گونه تفاوتی مشاهده نگردید. در بررسی رابطه سایر عوارض با جنسیت در گروه دیازپام در جنس مذکر و گروه کلوبازام در جنس مؤنث عوارض بیش‌تری رخ داده است. از نظر سن در هر دو گروه در سن بالای ۱۲ ماه عوارض اندکی بیش‌تر بوده اما به طور کلی آزمون آماری فیشر تفاوت آماری معنی‌داری را بیان نکرد ($p=0/519$ در گروه دیازپام و $p=0/446$ در گروه کلوبازام).

نایاب شدن داروی کلوبازام و هم‌چنین محدودیت زمانی از لحاظ جمع‌آوری تعداد نمونه‌های کافی و پی‌گیری یک‌ساله آنان باعث شد حجم نمونه کم‌تری از تعداد پیش‌بینی شده جمع‌آوری شود. پیشنهاد می‌شود

References

- Guptaa S. Febrile seizures: an overview and use of clobazam as intermittent therapy. Paediatrics Today 2002; 5(2): 244-249.
- Pellock JM, Bourgeois FD, Dodson WE, Nordli DR, Sankar R. Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. 3th ed. Can J Hosp Pharm 2009; 62(3): 252-253.
- Swaiman KF, Stephen A, Donna MF. pediatric Neurology Principle and Practice. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jewion HB. Nelson Text Book of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

5. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: An update. *Arch Dis Child* 2004; 89(8): 751-756.
6. Smith MC. Febrile seizures. Recognition and management. *Drugs* 1994; 47(6): 933-944.
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): 490-494.
8. Bajaj AS, Bajaj BK, Puri V, Tayal G. Intermittent clobazam in febrile seizures: an Indian experience. *Journal of Pediatric Neurology* 2005; 3(1): 19-23.
9. Karande S. Febrile seizures: a review for family physicians. *Indian J Med Sci* 2007; 61(3): 161-172.
10. Pavlidou E, Tzitziridou M, Panteliadis C. Effectiveness of Intermittent Diazepam Prophylaxis in Febrile Seizures: Long-Term Prospective Controlled Study. *J Child Neurol* 2006; 21(12): 1036-1040.
11. 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.
12. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A Prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992; 327(16): 1122-1127.
13. Baumer JH. Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Child* 2004; 89(3): 278-280.
14. Gulati S, Saini D, Pandey RM, Karla V. A randomized controlled trial to compare efficacy of oral clobazam with oral diazepam for prophylaxis of febrile seizures. *Neuropediatrics* 2006; 37-THP110.
15. knudsen FU. Febrile convulsion. In: *Pediatric epilepsy*. Sillanpaa M, Johannessen SI, Blennow G, Dam M. Michigan. Wrightson Biomedica Pub; 1990.
16. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: Frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol* 1995; 12(3): 201-206.
17. Pavlidou E, Tzitziridou M, Ramantani G, Panteliadis C. Indications for intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures. *Klin Padiatr* 2006; 218(5): 264-269.
18. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizure: Overview and implication. *Int J Med Sci* 2007; 4(2): 110-114.
19. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P, Haghighi SM, Kamrani K. Diazepam Versus Clobazam for Intermittent Prophylaxis of Febrile Seizures. *Indian J Pediatr* 2011; 78(1): 38-40.
20. Manreza ML, GherPELLI JL, Machado-Haertel LR, Pedreira CC, Heise CO, Diamant A. Treatment of febrile seizures with intermittent clobazam. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(4): 757-761.
21. Rose W, Kirubakaran C, Scott JX. Intermittent clobazam therapy in febrile seizures. *Indian J Pediatr* 2005; 72(1): 31-33.
22. 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): 371-378.
23. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status

- epilepticus with fever. Arch Dis Chil 2005; 90(1): 66-69.
24. Akman CI. Febrile seizures: the role of intermittent prophylaxis. J Pediatr Neurol 2005; 90(3): 1-3.
25. Sankar R. Paroxysmal disorders. In: Child neurology. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, (eds). 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
26. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggeli CA, et al. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. Neuropediatrics 2006; 37(1): 13-19.
27. Mewasingh LD. Febrile seizures. Clin Evid 2010; (2010): 324.
28. Guberman A. Tolerance to the antiepileptic Action of Clobazam. In: Benzodiazepines., Trimble M, Hindmarch I. Michigan. Wrightson Biomedical Pub 2000.
29. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr 2008; 167(1): 17-27 , 101-110.
30. Kajitani T, Kimura T, Sumita M, Kaneko M. Relationship between benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci and febrile convulsions. Brain Dev 1992; 14(4): 230-234.
31. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Engl J Med 1992; 327(16): 1122-1127.
32. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290(6478): 1307-1310.
33. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. Pediatrics 1977; 59(3): 378-385.
34. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A, Stene J. A genetic study of febrile convulsions. Neurology 1970; 20(9): 909-917.
35. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? Am J Dis Child 1993; 147(1): 35-39.