

## *Preventive Effect of Phenytoin Compared to Levetiracetam on Incidence of Seizure in Children with Shunted Hydrocephalus*

Mohammad Jamali<sup>1</sup>,  
Mahsa Roushan Farzad<sup>2</sup>,  
Zahra Zolfaghari<sup>3</sup>,  
Arash Saffarian<sup>1</sup>,  
Abdolkarim Rahmani<sup>4</sup>,  
Keyvan Eghbal<sup>1</sup>,  
Abbas Rakhsha<sup>1</sup>,  
Ehsan Mohamadhoseini<sup>1</sup>,  
Sulmaz Ghahramani<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> MD, Department of Neurosurgery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> PhD Candidate in Electronic Learning in Medical Sciences, Virtual School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Health Policy Research Center, Institute of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received July 26, 2021 ; Accepted November 1, 2021)

### *Abstract*

**Background and purpose:** Seizure in children with hydrocephalus is a common neurosurgical problem that may occur after shunting. This study aimed at comparing the preventive effect of phenytoin and levetiracetam in children with shunted hydrocephalus in a referral hospital.

**Materials and methods:** All patients younger than 15 years of age who underwent ventriculoperitoneal (VP) shunt surgery for hydrocephalus (2016-2020) were included in this retrospective cohort study. The study was carried out in Nemazi Hospital, a referral center for pediatric neurosurgery in southwest Iran.

**Results:** Seventy four patients received phenytoin and 47 received levetiracetam. There were no significant differences in patients' mean age and sex ( $P= 0.753$  and  $P= 0.851$ , respectively). In post-operation follow-up, 13 patients in the levetiracetam group and 10 patients in the phenytoin group developed seizure that showed a weakly significant difference between the two groups ( $P=0.046$ ).

**Conclusion:** According to this study, phenytoin had a better preventive effect on post-shunting seizures. In addition, due to known pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenytoin, this antiepileptic drug may be a reasonable choice for seizure prophylaxis in first days after shunting in children with hydrocephalus.

**Keywords:** prevention, phenytoin, levetiracetam, children, hydrocephalus

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 146-150 (Persian).**

\* Corresponding Author: Sulmaz Ghahramani - Health Policy Research Center, Institute of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran (E-mail: sul.ghahraman@gmail.com)

## مقایسه اثر پیشگیرانه فنی توئین و لوتیراستام بر تشنج بعد از شانت گذاری در کودکان مبتلا به هیدروسفالوس

محمد جمالی<sup>۱</sup>  
مهسا روشن فرزاد<sup>۲</sup>  
زهرا ذوالفقاری<sup>۳</sup>  
آرش صفاریان<sup>۱</sup>  
عبدالکریم رحمانیان<sup>۴</sup>  
کیوان اقبال<sup>۱</sup>  
عباس رخشا<sup>۱</sup>  
احسان محمدحسینی<sup>۱</sup>  
سولماز قهرمانی<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** هیدروسفالوس از بیماری‌های شایع کودکی است و تشنج در این بیماران ممکن است به دنبال عمل جراحی شانت رخ دهد. در این مطالعه اثر پیشگیرانه فنی توئین در برابر لوتیراستام در کودکان مبتلا به هیدروسفالوس شانت گذاری شده در یک مرکز ارجاعی بیماری‌های جراحی مغز کودکان مقایسه شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت ترکیبی (هیستوریکال و آینده‌نگر)، تمامی کودکان هیدروسفال زیر ۱۵ سال که طی سال‌های ۱۳۹۹-۱۳۹۵ به علت هیدروسفالی تحت کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونئال قرار گرفته بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. محل انجام مطالعه بیمارستان نمازی، بیمارستان ارجاعی جراحی مغز و اعصاب کودکان در جنوب غرب ایران بود.

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۷۴ کودک بیمار در گروه فنی توئین و ۴۷ نفر در گروه لوتیراستام ارزیابی شدند. میانگین سن و توزیع جنسی کودکان بین گروه فنی توئین و لوتیراستام (تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/753$ ) و ( $P=0/851$ ). در پیگیری‌های انجام شده ۱۳ بیمار در گروه لوتیراستام و ۱۰ نفر در گروه فنی توئین دچار تشنج پس از ترخیص شدند. این تفاوت در رخداد تشنج بین دو گروه از نظر آماری در حد مرزی معنی داری بود ( $P=0/046$ ).

**استنتاج:** براساس نتایج این مطالعه فنی توئین تاثیر بهتری به نسبت لوتیراستام در کنترل تشنج در بیماران با هیدروسفالوس که تحت کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونئال قرار گرفته بودند دارد و با توجه به شناخته‌تر بودن ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک می‌تواند همچنان از داروهای مناسب مورد استفاده برای پیشگیری از تشنج در روزهای اول بعد از شانت گذاری برای کودکان مبتلا به هیدروسفالوس باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پیشگیری، فنی توئین، لوتیراستام، تشنج بعد از شانت گذاری، کودکان، هیدروسفالوس

### مقدمه

شانت گذاری یا بدون آن رخ دهد. در مطالعه Graebner و همکاران بروز تشنج در بیماران مبتلا به هیدروسفالوس

هیدروسفالوس از بیماری‌های شایع در نوزادی و کودکی است. تشنج ممکن است با عمل جراحی

**مؤلف مسئول:** سولماز قهرمانی - شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات سیاستگذاری سلامت، پژوهشکده سلامت E-mail: suli.ghahraman@gmail.com

۱. استادیار، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. متخصص، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد زورنالیزم پزشکی، گروه زورنالیزم پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴. دانشیار، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۵. استادیار، مرکز تحقیقات سیاستگذاری سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۵/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۸/۱۰

که تحت کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونئال قرار گرفتند بیش تر از بیمارانی است که از درمان های دیگر بجز شانت استفاده کرده اند (۱). از داروهای رایج می توان به فنی توئین و لوتیراستام اشاره کرد. فنی توئین با بلاک کردن کانال سدیم موجب کاهش بروز تشنج می شود. مصرف فنی توئین معمولاً ایمن است اما گاهی می تواند موجب برادی کاردی، افت فشار خون، نیستاکموس، آتاکسی، هپاتوتوکسیسیته و ضایعات پوستی شود. داروی لوتیراستام یک بلاک کننده کانال کلسیم است که عوارض جدی تهدیدکننده حیات ندارد و بی خوابی، گیجی و مشکلات رفتاری برای آن ذکر شده است. مطالعات متعددی از نظر بررسی میزان اثرگذاری این دو دارو بر بروز تشنج های پس از اعمال جراحی و همچنین ضربه به سر انجام شده است (۲،۳). با توجه به شیوع بالای هیدروسفالوس نیاز به بررسی اثر ضد تشنج پیش گیرانه در بیماران مبتلا به هیدروسفالوس شانت شده، این مطالعه طراحی شد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه شیوع تشنج در کودکان تحت عمل جراحی شانت با دریافت پروپیلوکسی ضد تشنج فنی توئین در مقایسه با لوتیراستام است.

## مواد و روش ها

در این مطالعه کوهورت ترکیبی (هیستوریکال و آینده نگر)، تمام کودکان هیدروسفال که طی سال های ۱۳۹۵-۱۳۹۹ تحت کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونئال قرار گرفته بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. محل مطالعه بیمارستان نمازی، بیمارستان ارجاعی جراحی مغز و اعصاب در جنوب غرب ایران، و نمونه گیری به صورت در دسترس بود. کودکان (۱۵ سال و کمتر) مبتلا به هیدروسفالوی ثبت شده وارد مطالعه شدند و کودکان با سابقه تشنج، تومور مغزی، ضربه مغزی، خونریزی تحت عنکبوتیه، خونریزی و عفونت مغزی و عدم دسترسی در تماس تلفنی از مطالعه خارج شدند. بیماران دو گروه بودند: گروه اول ۱۵ mg/kg فنی توئین (محلول تزریقی ۲۵۰ mg/5cc) در نرمال سالین در طی ۳۰ دقیقه هم زمان

با القای بیهوشی و ۵ mg/kg فنی توئین (شربت ۱۲۰ mg/5cc) روزانه منقسم در سه دوز مساوی در ۷ روز متوالی (در طول بستری و بعد از ترخیص) دریافت کرده بودند.

گروه دوم ۱۰ mg/kg لوتیراستام (تزریقی ۵۰۰ mg/۱۰۰ cc) در نرمال سالین در طی ۳۰ دقیقه همزمان با القای بیهوشی و ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت لوتیراستام (شربت ۱۰۰ mg/۵ cc) در ۷ روز متوالی (در طول بستری و بعد از ترخیص) دریافت کرده بودند. داده ها در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد و از طریق بررسی پرونده ها و تماس با والدین رخداد تشنج در ماه اول پس از کارگذاری شانت و عوارض دیگر مستند گردید. وقوع تشنج به دو دسته زودرس (طی هفته اول) و دیررس (بعد از هفته اول) تقسیم شد. وقایع نامساعد طبق تعریف شامل هرگونه رخداد نامطلوب و غیر عمدی در مطالعه که بیمار را متاثر می نماید. در موارد طولانی شدن بستری در بیمارستان، مرگ یا تبعات بالینی قابل توجه به عنوان serious adverse event (SAEs) تعریف و ثبت شد. داده ها در برنامه آماری SPSS نسخه ۲۲ وارد شد و از آمار توصیفی برای توصیف مشخصات هر گروه و جهت آنالیز داده های کمی نیز از تست های تی تست مستقل و یا من ویتنی استفاده شد. سطح معنی داری به صورت  $P < 0/05$  تعریف شد.

## یافته ها و بحث

در مجموع ۱۲۱ بیمار براساس معیارهای ورود و خروج واجد شرایط شرکت در مطالعه شدند. تعداد ۷۴ بیمار در گروه فنی توئین و تعداد ۴۷ بیمار در گروه لوتیراستام مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سن کودکان بین گروه لوتیراستام ( $3/06 \pm 3/7$  سال) و فنی توئین ( $3/21 \pm 3/86$  سال) تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/753$ ). در گروه فنی توئین ۴۲ پسر (۵۶/۸ درصد) و ۳۲ دختر (۴۳/۲ درصد) حضور داشتند و در گروه لوتیراستام نیز ۲۸ پسر (۵۹/۶ درصد) و ۱۹ دختر (۴۰/۴ درصد)

درصد) حضور داشتند ( $P=0/851$ ). مدت بستری و جراحی مجدد بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند ( $P>0/05$ ). یافته‌های تصویربرداری (شدت هیدروسفالوس، محل هیدروسفالوس، ادم پری و نتریکولار و شاخص بای کودیت) و طول زمان عمل، میزان خونریزی حین عمل در دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند ( $P>0/05$ ). در نتیجه بیماران وارد شده در دو گروه با توجه به شباهت در تمامی یافته‌های بالینی، از نظر بروز تشنج پس از عمل جراحی کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونال مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۳ بیمار در گروه لوتیراستام و ۱۰ نفر در گروه فنی توئین دچار تشنج پس از ترخیص شدند. این تفاوت در رخداد تشنج بین دو گروه از نظر آماری در حد مرزی معنی داری بود ( $P=0/046$ ). از نظر کنترل میزان کلی بروز تشنج، بیماران دریافت کننده فنی توئین تعداد موارد کمتری از تشنج را به نسبت بیماران دریافت کننده لوتیراستام تجربه کردند. این تفاوت بالینی از نظر آماری نیز به‌طور ضعیفی معنی دار بود و این بدین معناست که داروی فنی توئین اثر پیشگیری کننده بهتری در کنترل تشنج پس از جراحی کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونال به نسبت لوتیراستام در بیماران هیدروسفال دارد. در مطالعات متعددی کارآیی داروهای فنی توئین و لوتیراستام مورد بحث قرار گرفته که در برخی هیچ ارجحیتی برای هیچ کدام مشاهده نشده و در برخی نیز لوتیراستام را داروی ارجح جهت پیشگیری از بروز تشنج در بیماران مبتلا به انواع آسیب‌های مغزی دانسته‌اند (۵-۲). از بیماران دریافت کننده لوتیراستام ۸ نفر دچار تشنج زود هنگام ۵ نفر دچار تشنج دیر هنگام شدند. در حالی که از کودکان دریافت کننده فنی توئین ۴ نفر دچار تشنج زود هنگام و ۶ نفر تشنج دیر هنگام داشتند. بین زمان رخداد تشنج و نوع دارو ارتباط آماری وجود نداشت ( $P=0/273$ ). در مطالعات پیشین، بروز تشنج طی مدت کوتاهی پس از آسیب به بافت مغزی (مثلا یک هفته پس از تروما) مورد ارزیابی قرار گرفته بود (۲،۳). در دو مطالعه تفاوتی از نظر اثر بخشی این دو دارو در پیشگیری از تشنج کوتاه مدت در

بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک مغزی مشاهده نشد (۲،۱). همچنین بروز تشنج پس از تروما در دوره‌های ۳ و ۶ ماهه، اثربخشی برابر داروهای فنی توئین و لوتیراستام در پیشگیری از بروز تشنج را نشان داده است (۳). از طرف دیگر Chaari و همکاران اثربخشی این دو دارو را طی یک مطالعه مروری در بیماران مبتلا به آسیب‌های مغزی ارزیابی کردند و یافته‌های حاصل از این مطالعه بیان گر تاثیر بهتر لوتیراستام در پیشگیری از بروز تشنج بود (۷). بررسی‌های دیگری نیز در تایید این مطالعه انجام شدند که در نهایت همه آن‌ها لوتیراستام را از نظر پیشگیری از بروز تشنج پس از آسیب مغزی نسبت به فنی توئین ارجح دانستند (۵،۶). با این وجود در مطالعه Murphy-Human و همکاران، مصرف فنی توئین تاثیر بهتری در کنترل تشنج بیماران مبتلا به خونریزی ساب آراکنوئید نسبت به لوتیراستام داشت (۸). البته با توجه به متفاوت بودن مکانیسم آسیب مغزی در بیماران ذکر شده در این مطالعات با بیماران مبتلا به هیدروسفالوس، بررسی‌ها از نظر بروز تشنج در دوره‌های کوتاه و بلند مدت پس از کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونال نیاز به بررسی و مطالعات بیش تر دارد. با توجه به این که هیچ موردی از عوارض دارویی و مرگ در گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت، طراحی مطالعه مداخله‌ای تصادفی شده بر روی دو گروه دارویی در مرحله بعد برای تایید نتایج مطالعه حاضر توصیه می‌شود. نکته نهایی در مورد ثبت تشنج به صورت خود اظهاری است که به هر حال در تمام مطالعات که ثبت تشنج بر اساس اظهار والدین صورت می‌گیرد وجود دارد و تایید عینی تشنج، مدت آن، نوع آن و تعداد دفعات آن در مطالعات بعدی، پیشنهاد می‌شود. براساس نتایج حاصل از این مطالعه داروی فنی توئین از نظر آماری تاثیر بهتری نسبت به داروی لوتیراستام در کنترل تشنج در کودکان با هیدروسفالوس که تحت کارگذاری شانت و نتریکولوپریتونال قرار گرفته بودند دارد و با توجه به شناخته‌تر بودن ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک می‌تواند مثل گذشته از داروهای مناسب

## سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته شده از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شیراز با شناسه اخلاق IR.SUMS.MED.REC.1399.079 است. بدین وسیله از افراد شرکت کننده که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تقدیر و تشکر می شود.

مورد استفاده برای پیش گیری از تشنج باشد و در روزهای اول بعد از شانت گذاری برای کودکان مبتلا به هیدروسفالوس استفاده شود. طراحی مطالعات هزینه اثر بخشی، مطالعات با توجه به پاتولوژی های مختلف در بروز تشنج و مطالعات بررسی کننده تشنج در دوره های کوتاه مدت و بلند مدت توصیه می شود.

## References

1. Helmy TA, Tamam HM, Mahmoud MA. Comparison between levetiracetam and phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care* 2018; 5(4): 307-313.
2. Khan SA, Bhatti SN, Alam A, Afridi EAK, Muhammad G, Zadran KK, et al. Comparison of efficacy of phenytoin and levetiracetam for prevention of early post traumatic seizures. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28(3): 455-460.
3. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit care* 2010; 12(2): 165-172.
4. Graebner RW, Celesia GG. EEG findings in hydrocephalus and their relation to shunting procedures. *Electroencephalogr clin neurophysiol* 1973; 35(5): 517-521.
5. Lee C-H, Koo H-W, Han SR, Choi C-Y, Sohn M-J, Lee C-H. Phenytoin versus levetiracetam as prophylaxis for postcraniotomy seizure in patients with no history of seizures: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2018; 130(6): 1-8.
6. Chaari A, Mohamed AS, Abdelhakim K, Kauts V, Casey WF. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in brain injured patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharma* 2017; 39(5): 998-1003.
7. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36(3): 583-587.
8. Murphy-Human T, Welch E, Zipfel G, Diringer MN, Dhar R. Comparison of short-duration levetiracetam with extended-course phenytoin for seizure prophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *World neurosurg* 2011; 75(2): 269-274.