

## بررسی میزان اثربخشی نیترازپام در مقایسه با دیازپام برای پیشگیری تشنج ناشی از تب دکتر سید علینقی کاظمی<sup>۱</sup>، دکتر رضا شروین بدو<sup>۲</sup>، دکتر بابک اهرچی فرشی<sup>۳</sup>، دکتر کوروش کمالی<sup>۴</sup>

نویسنده‌ی مسوول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، بیمارستان آیت الله موسوی drbadv@zums.ac.ir

دریافت: ۹۲/۲/۲۹ پذیرش: ۹۲/۵/۲۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** مصرف متناوب بنزودیازپین‌ها در پیشگیری از عود تشنج ناشی از تب توصیه می‌شود. پژوهش حاضر جهت مقایسه‌ی تاثیر نیترازپام متناوب در مقایسه با دیازپام در پیشگیری از عود تشنج ناشی از تب انجام گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی کودکانی که از نظر نورولوژیک سالم ولی دچار تشنج ناشی از تب شده و مابین سنین ۶ ماه تا ۳ سال بودند و نیز سابقه‌ی استفاده از داروهای ضد تشنج یا سابقه‌ی صرع در افراد فامیل نداشتند، انجام گرفت. به بیماران به صورت اتفاقی نیترازپام (۳۶ مورد) و دیازپام (۳۷ مورد) در هنگام بروز تب تجویز گردید و توصیه شد که دارو به مدت ۴۸ ساعت از شروع تب ادامه یابد. کلیه‌ی بیماران از زمان شروع تشنج به مدت ۹ ماه پی‌گیری شدند.

**نتایج:** عود تشنج در ۴ بیمار گروه دیازپام (۱۰/۸ درصد) اتفاق افتاد. در گروه نیترازپام عود تشنج ملاحظه نگردید. متغیرهای سن، جنس، وزن، قد، درجه‌ی تب در زمان وقوع تشنج، طول مدت تشنج و میزان هموگلوبین در دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار نداشته‌اند. همچنین این متغیرها تفاوت آماری معناداری در بین عودکرده‌ها با عودنکرده‌ها نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** درمان پیش‌گیری متناوب با نیترازپام در مقایسه با دیازپام به نظر می‌رسد دارای ارجحیت بالینی باشد. برای کسب نتایج دقیق‌تر بالینی و آماری مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تب و تشنج، پروفیلاکسی متناوب، نیترازپام، دیازپام

### مقدمه

تشنج‌های ناشی از تب شایع‌ترین نوع تشنج در کودکان بوده، در ۴ تا ۲۴ درصد از کودکان آمریکایی و اروپایی و در ۱۰ تا ۹ درصد از کودکان ژاپنی دیده می‌شود (۴-۱). یک سوم کودکانی که یک مورد تشنج ساده تب‌دار داشته‌اند در آینده

در زمینه‌ی تب دچار حمله دوم می‌شوند که نیمی از آن‌ها حمله‌ی سوم را نیز تجربه می‌کنند (۲). میزان عود تشنج‌های ناشی از تب در کودکانی که نخستین تشنج ناشی از تب را در سنین کمتر از یک سالگی تجربه می‌کنند ۵۰ درصد و در

۱- متخصص کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- فوق تخصص نورولوژی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- رزیدنت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۴- متخصص اپیدمیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

جامعه‌ی مورد پژوهش از کودکان با سن ۶ ماه تا ۳ سال از میان بیمارانی که به علت اولین نوبت تشنج ساده ناشی از تب به بیمارستان آیت الله موسوی زنجان در سال‌های ۹۰ تا ۹۱ مراجعه نمودند، انتخاب و وارد پژوهش گردیدند. موارد پژوهشی فقط تشخیص نهایی تشنج ناشی از تب را داشته، بدون سابقه‌ی اختلالات نورولوژیک، بدون سابقه‌ی استفاده از داروهای ضد تشنج، بدون سابقه‌ی صرع در افراد درجه‌ی اول خانواده بودند. پس از انتخاب نمونه، والدین آن‌ها نسبت به پژوهش توجیه گردیده، از آن‌ها نسبت به ورود داوطلبانه به طرح رضایت آگاهانه دریافت گردید و در صورت عدم رضایت، کودک آن‌ها وارد مطالعه نشد. علاوه بر توضیح علت، شروع پیشگیری دارویی برای تشنجات بعدی، روش و زمان استفاده از دارو به آن‌ها آموزش داده شد. کودکان انتخاب شده به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به کودکان گروه اول دیازپام خوراکی با دوز  $0.3$  میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن در هر دوز در سه نوبت به مدت دو روز از شروع تب تجویز گردید. به گروه دوم نیترازپام خوراکی با دوز  $0.1$  میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن در هر دوز در دونوبت به مدت دو روز از شروع تب تجویز گردید. والدین استفاده و یا عدم استفاده از دارو را در موارد تب‌های بعدی با ذکر ساعت بروز تب و ساعت تجویز دارو و ذکر تاریخ یادداشت نموده، در ویزیت بعدی به پزشک مجری طرح ارائه دادند. پیگیری بیماران به‌صورت مراجعه در صورت بروز تشنج و یا هر ۶ ماه بدون هیچ‌گونه تشنج در مدت ۹ ماه انجام گرفت. اطلاعات مورد لزوم از طریق پرسشنامه گردآوری گردید. کلیه‌ی اطلاعات جمع‌آوری شد داده‌های توصیفی به‌صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده‌اند. برای آزمون تحلیلی از روش تی تست غیرمستقل (Independent Sample T-Test) و آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر استفاده شده است؛ سطح معنی‌دار آماری، کمتر از  $0.05$  در نظر گرفته شد. این مطالعه پس از اخذ رضایت آگاهانه از والدین بیماران

کودکانی که نخستین حمله تشنج آن‌ها در سن بالای یک سال روی می‌دهد ۲۸ درصد می‌باشد. در قریب به ۱۰ درصد کودکان مبتلا، عود تشنج سه بار یا بیشتر رخ می‌نماید (۵). خطر عود تشنج تب در صورتی که اولین حمله قبل از ۱۸ ماهگی باشد و یا در درجه‌ی حرارت کمتری (کمتر از  $40$  درجه‌ی سانتی‌گراد) روی داده باشد، بالاتر است (۶). از آنجایی که بیشتر کودکان با تشنج ساده تب پیش‌آگهی خوبی دارند، داروهای ضد تشنج طولانی مدت برای پیشگیری از عود تشنج معمولاً تجویز نمی‌گردد (۳ و ۱). گرچه درمان با فنوباریتال ویا والپروئیک اسید می‌تواند خطر عود تشنج را کاهش دهد ولی عوارض جانبی بارز آن‌ها مصرف آن‌ها را در این مورد کاهش داده است (۱،۶ و ۷) ولی در کلینیک داروی پیشگیری کننده از تشنج به‌طور متناوب، تجویز می‌گردد و بدین منظور بنزودیازپین‌ها توصیه می‌شوند و در حال مصرف هستند. بنزودیازپین‌ها معمولاً خطر عود تشنج را کاهش می‌دهند (۳). می‌توان دیازپام متناوب خوراکی را در حین بیماری تب دار تجویز نمود (۸). از کلوبازام و نیترازپام نیز می‌توان برای پیشگیری از تشنج حاصل از تب به صورت متناوب خوراکی استفاده نمود (۸ و ۹). در یک تحقیق اثر بخشی نیترازپام به میزان قابل توجهی بیشتر از دیازپام گزارش شده است (۸). با توجه به این که مطالعه‌ی مشابه دیگری در مورد کاربرد مقایسه‌ای این دو دارو وجود ندارد، و میزان انواع و شدت عوارض جانبی نیترازپام نسبت به سایر بنزودیازپین‌ها از جمله دیازپام بیشتر نیست (۱،۲،۵ و ۶)، لذا هدف این تحقیق بررسی میزان اثر بخشی نیترازپام در مقایسه با دیازپام در پیشگیری از تشنج ناشی از تب بود.

### روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه‌ی Prospective (RCT) Randomized Clinical Trial بود و با کد T2013092414552N4 در [www.irct.ir](http://www.irct.ir) ثبت گردید.

انجام شده، دارای کد کمیته‌ی اخلاق به شماره 90/10-518-01 از دانشگاه علوم پزشکی زنجان می‌باشد.

### یافته‌های پژوهش

از مجموع ۴۰ نفر در گروه دیازپام ۳ نفر و از مجموع ۴۰ نفر در گروه نیتراپام ۴ نفر در طی ۹ ماه به دلیل عدم مصرف دارو به صورت صحیح یا عدم امکان پیگیری از مطالعه حذف شدند. در مدت پیگیری در گروه دیازپام ۴ نفر علی‌رغم مصرف صحیح دارو در طی بیماری تبار دچار عود تشنج شدند (۱۰/۸ درصد) و در گروه نیتراپام هیچ موردی از بروز مجدد تب و تشنج گزارش نشد (جدول ۱). در طی این مدت کودکان مورد مطالعه هر دو گروه به‌طور متوسط ۳ تا ۴ بار

دچار بیماری تبار شده بودند. نتایج مندرج در جدول ۲ نشان می‌دهد که متغیرهای سن، وزن، قد، درجه‌ی تب در زمان اولین تشنج، مدت زمان تشنج و میزان هموگلوبین در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری ندارد.

جدول ۱. مقایسه‌ی تعداد موارد عود کرده‌ها و عود نکرده‌ها در ۲ گروه تحت درمان با دیازپام و نیتراپام

دارو	عود کرده تعداد (درصد)	عود نکرده تعداد (درصد)
دیازپام	۴ (۱۰/۸٪)	۳۳ (۸۹/۲٪)
نیتراپام	(۰٪)	۳۶ (۱۰۰٪)

عدد P در آزمون دقیق فیشر: ۰،۱۱۵.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار و خطای استاندارد متغیرها در دو گروه تحت درمان با دیازپام و نیتراپام

متغیر	دارو	میانگین	انحراف معیار	P-Value
سن (ماه)	دیازپام	۲۲/۶	۱۱/۶	۰/۵۰۸
	نیتراپام	۲۴/۵	۱۲/۱	
وزن (کیلوگرم)	دیازپام	۱۱/۹	۲/۶	۰/۳۴۷
	نیتراپام	۱۲/۶	۳/۱	
درجه‌ی تب در زمان اولین تشنج (سانتی‌گراد)	دیازپام	۳۸/۵	۰/۵۴	۰/۲۳۰
	نیتراپام	۳۸/۴	۰/۴۸	
قد (سانتی‌متر)	دیازپام	۸۱/۳	۸/۲	۰/۸۶۱
	نیتراپام	۸۰/۹	۱۰/۲	
میزان هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)	دیازپام	۱۱/۳	۱/۰۳	۰/۰۶۸
	نیتراپام	۱۱/۸	۱/۱۱	
مدت تشنج (دقیقه)	دیازپام	۹/۱	۳/۲	۰/۲۴
	نیتراپام	۸/۳	۲/۹	

آماري نداشته است. طبق نتایج آنالیز آماری مندرج در جدول ۱ تعداد دفعات عود تشنج در دو گروه تفاوت آماری معنی دار نداشته است (عدد P در آزمون دقیق فیشر=۰/۱۱۵). ولیکن با توجه به اینکه تست دقیق فیشر یک تست محافظه کارانه بوده

توزیع جنسی شرکت کنندگان و تعداد دفعات عود تشنج نیز در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری ندارد. نتایج مندرج در جدول ۳ نشان می‌دهد که توزیع جنسی شرکت کنندگان در ۲ گروه دریافت کننده‌ی دیازپام و نیتراپام تفاوت معنی‌دار

ولی در گروه دیازپام ۴ نفر (۱۰/۸ درصد) عود تشنج داشتند. از گروه دیازپام ۳ نفر و از گروه نیترازپام ۴ نفر به دلیل عدم مصرف دارو به صورت صحیح، از مطالعه حذف شدند. در مطالعه‌ای که در کانادا در سال ۱۹۸۴ انجام گرفته است، در پیشگیری متناوب به جای دیازپام از نیترازپام استفاده شده است. نتایج این مطالعه موثر بودن نیترازپام را در درمان پروفیلاکسی متناوب تشنج ناشی از تب نشان داده است (۹). نتایج این مطالعه با یافته‌های ما همسو است. ما در بررسی‌های خود مطالعه‌ی شبیه دیگری نیافتیم تا بتوانیم مقایسه نماییم. متغیرهای سن، وزن، قد، درجه‌ی تب در زمان اولین تشنج، مدت زمان تشنج و میزان هموگلوبین جنس و تعداد دفعات عود تشنج در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۱). در بعضی از بررسی‌ها وجود آنمی و یا میزان پایین بودن سطح آهن خون باعث افزایش عود تب و تشنج شده است (۱۶ - ۱۴). در مطالعه‌ی ما میزان میانگین هموگلوبین در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج بالینی حاصله، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که داروی نیترازپام در این مطالعه از نظر بالینی، اثربخشی مناسب‌تری داشته است ولی عدم حصول به نتیجه معنی‌دار آماری به دلیل کم بودن توان مطالعه (۵۵٪) بوده است. از این رو به نظر می‌رسد با افزایش تعداد شرکت کنندگان در مطالعات آتی، نتیجه‌ی آماری هم معنی‌دار خواهد بود. با توجه به محدودیت مطالعه‌ی حاضر از نظر تعداد نمونه و همچنین از نظر محدودیت مدت پیگیری و با توجه به نتایج بالینی بهتر حاصله از کاربرد نیترازپام نسبت به دیازپام در پیشگیری و کاهش تعداد عود تشنج ناشی از تب، پیشنهاد می‌شود مطالعه مشابهی با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان پیگیری طولانی‌تر طراحی و انجام گردد.

و عدد P حاصله هم قابل توجه می‌باشد و همچنین با توجه به نتایج بالینی حاصله، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که داروی نیترازپام در این مطالعه از نظر بالینی، اثربخشی مناسب‌تری داشته است ولی عدم حصول به نتیجه‌ی معنی‌دار آماری به دلیل کم بودن توان مطالعه (Power = ۵۵٪) بوده است.

### جدول ۳. توزیع فراوانی جنسی در دو گروه تحت درمان با دیازپام و نیترازپام

دارو	پسر تعداد (درصد)	دختر تعداد (درصد)
دیازپام	۲۴ (۶۴/۹٪)	۱۳ (۳۵/۱٪)
نیترازپام	۲۶ (۷۲/۲٪)	۱۰ (۲۷/۶٪)

P value=۰/۴۹

### بحث

بنزودیازپین‌ها در پیشگیری و کاهش تعداد عود تشنج حاصل از تب در کودکان موثر بوده، بیشتر از دیگر داروهای مصرف می‌شوند (۱۰-۱۳). در بعضی از بررسی‌ها اثرات مفیدتر کلوبازام در مقابل دیازپام گزارش شده است (۳ و ۱۳). در بررسی مقالات موجود در اینترنت در مورد مقایسه‌ی بین اثرات نیترازپام و دیازپام فقط یک گزارش موجود است که در این کار تحقیقی برای پیشگیری از عود تشنج حاصل از تب در کودکان می‌شود از نیترازپام نیز استفاده شده است (۸). این تحقیق کارآزمایی بالینی تصادفی شده با مدت زمان پیگیری ۹ ماه در گروه سنی ۶ ماه تا ۳ سال با تشنج حاصله از تب که هیچ‌گونه توجیهی برای تشنج آنها به جز تب موجود نبود، انجام شد. بین اثر نیترازپام در مقایسه با دیازپام در پیشگیری و کاهش تعداد عود تشنج حاصل از تب در دو گروه ۳۶ نفره (نیترازپام) و ۳۷ نفره (دیازپام) از نظر آماری تفاوت اثر معنی‌داری دیده نمی‌شود. اگر چه از نظر کلینیکی هیچ کدام از کودکان تحت پوشش نیترازپام در این مدت تشنجی نکردند،

## تقدیر و تشکر

این مطالعه برگرفته از پایان نامه‌ی دکترای تخصصی اطفال مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی

زنجان است که بدینوسیله از کلیه‌ی دست اندر کاران آن معاونت تشکر می‌نماییم.

## References

- 1- Shlomo Shinnar, Glauser T. Febrile seizures. In: Pellock TM, Blaise, Bourgeois W, Dodson E. *Pediatric Epilepsy*. third edition; 2008, 557-68.
- 2- Fenichel G. Febrile Seizures. in: *Clinical Pediatric Neurology (A sign & sympyom approach)*. 6th edition. Elsevie. 2009: 16-28.
- 3- Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P, Haghghi S M, Kamrani K. Diazepam versus clobazam for intermittent prophylaxis of febrile seizures. *Indian J Pediatr*. 2011; 78: 38-40.
- 4- Beyraghi N, Hatamian B, Vesa A, Tonekaboni SH. Comparison between diazepam & phenobarbital in prevention of febrile seizure (a clinical trial). *Iran J Child Neurology*. 2008; 34-42.
- 5- Mikati MA. Febrile seizures in childhood. in: Klegman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. Elsevier. 2011; 2017-27.
- 6- Akman CI. The role of intermittent prophylaxis in febrile seizures. *Journal Pediatric Neurology*. 2005; 3: 1-3.
- 7- Karande S. Febrile seizures, A review for family physicians. *Indian J Med Sci*. 2007; 61: 161-172.
- 8- Vanasse M, Masson P, Geoffroy G, Larbrisseau A, David PC. Intermittent treatment of febrile convulsions with nitrazepam. *The Can J Neurol Sci*. 1984; 11: 377-81.
- 9- Shinnar S. Febrile seizures. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric neurology principles & practice*. 4th ed. Philadelphia. Mosby. 2006; 1079-82.
- 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: 1036-40.
- 11- Sankar R. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child neurology*. 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 919-22.
- 12- Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr*. 1999; 387-94.
- 13- Gulati S, Saini D, Pandey RM, Kalra V. Randomized controlled trial to compare efficacy of oral clobazam with oral diazepam for prophylaxis of febrile seizures. *Neuropediatrics*. 2006; 3: 13-21.
- 14- Kumari PL, Nair MK, Nair SM, Kailas L, Geetha S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures: a case control study. *Indian J Pediatr*. 2012; 49: 17-21.

15- Amirsalari S, Keihanidoust ZT, Ahmadi M, Sabouri A, Kavemanesh Z, Afsharpeyman SH et al. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures. *Iran J Child Neurol*. 2010; 4: 27-30.

16- Sadeghzadeh M, Khoshnevis P, Mahboubi E. Iron Status and Febrile Seizure. a case control study in children less than 3 years. *Iran J Child Neurol*. 2012; 6: 27-31.

## Nitrazepam Versus Diazepam as Intermittent Prophylaxis for Febrile Seizures

Kazemi A<sup>1</sup>, Badv RSh<sup>1</sup>, Aharchi B<sup>1</sup>, Kamali K<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Pediatrics, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

<sup>2</sup>School Of Health, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

**Corresponding Author:** Badv RSh, Dept. of Pediatrics, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

***E-mail:*** drbadv@zums.ac.ir

**Received:** 19 May 2013    **Accepted:** 17 Aug 2013

**Background and Objective:** Benzodiazepines are used for prophylaxis of febrile seizures. This study compares the effectiveness of intermittent Nitrazepam versus Diazepam therapy in preventing the recurrence of febrile seizures.

**Materials and Methods:** This prospective randomized controlled trial was performed on neurologically normal children aged from 6 months to 3 years with a history of febrile seizures without history of prescribed antiepileptic drugs and family history of epilepsy. The patients were randomly prescribed oral nitrazepam (36 cases) or diazepam (37 cases) at the beginning of febrile disease. They were advised to use the medication within the first 48 hours of the onset of fever. All patients were followed for 9 months since the last seizure.

**Results:** Recurrence of seizures occurred in 4 (10.8 %) patients of diazepam group, but it was not observed in any patients of the nitrazepam group. Age, sex, weight, height, grade of fever at the beginning of febrile seizure, seizure duration and hemoglobin level did not reveal a significant difference between the two groups of patients, and likewise, these variables did not show any statistically significant difference among patients with or without recurrence.

**Conclusion:** Intermittent nitrazepam therapy for febrile seizure seems clinically advantageous in comparison to diazepam. To obtain more precise clinical and statistical results, further research is recommended.

**Keywords:** *Febrile seizure, Intermittent prophylaxis, Nitrazepam, Diazepam*