

آلوپورینول در صرع مقاوم به درمان: کارآزمایی بالینی دوسو کور

چکیده

منصوره تقاء^{۱*}

بابک احمدی^۱

شاهین آخوندزاده^۲

سوده رازقی^۱

۱. گروه نورولوژی، بیمارستان سینا، مرکز

تحقیقات علوم اعصاب ایران

۲. مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه

دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، میدان حسن آباد، بیمارستان سینا

تلفن: ۴-۶۶۷۰۲۰۵۲

email: toghae@sina.tums.ac.ir

مقدمه

داروهای ضد تشنج در ۷۰٪ بیماران مصروع موجب کنترل کامل تشنج می‌گردد^۱ و در ۲۵-۲۰٪ بیماران تشنج گاهاً اتفاق می‌افتد. تعداد حملات در ۱۰-۵٪ بیماران علی‌رغم مصرف داروهای مناسب ضد تشنج کاهش قابل ملاحظه ندارد.^۱ تشنج‌های مکرر علاوه بر مختل کردن روند طبیعی زندگی فرد مبتلا و عوارض جسمی و ذهنی، مشکلات فراوانی برای خانواده و نیز هزینه درمان و مراقبت را بر جامعه تحمیل می‌کند و از طرفی در صورتی‌که تشنج مورد کنترل نباشد، پزشک مجبور به اضافه کردن داروهای ضد تشنج است و تعدد داروهای ضد تشنج با اثرات متقابل بر یکدیگر و نیز جمع شدن عوارض، مشکلات دیگری را ایجاد می‌نماید لذا تلاش در جهت یافتن داروی موثر در کنترل تشنج بدون عوارض نامطلوب، مفید می‌باشد. در این مطالعه، تأثیر داروی آلوپورینول ارزیابی شده است. این دارو مهارکننده آنزیم xanthine oxidase بوده و مانع تجزیه آدنوزین می‌شود. آدنوزین یک ماده طبیعی است و در تمام مایعات

زمینه و هدف: دو تا سه درصد از افراد مبتلا به صرع می‌باشند. آلوپورینول مهارکننده آنزیم گزانتین اکسیداز است و مانع تجزیه آدنوزین میانجی مهارتی سیستم عصبی می‌شود. در این مطالعه تأثیر آلوپورینول به‌عنوان درمان کمکی در صرع مقاوم به‌درمان ارزیابی شده است. روش بررسی: مطالعه به‌صورت دوسو کور و تصادفی با کنترل پلاسبو بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به صرع مقاوم به درمان انجام شد. ۲۰ نفر در گروه پلاسبو و ۱۸ نفر در گروه آلوپورینول قرار گرفتند. بیماران در طول طرح بر اساس کد آلوپورینول ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه یا پلاسبو به‌عنوان داروی کمکی به داروهای مصرفی قبلی بیماران اضافه شد. بیماران قبل از ورود به مطالعه و سپس هر سه ماه یک‌بار برای بررسی از نظر عوارض احتمالی، آنزیم‌های کبدی و اوره و کراتینین و CBC، ارزیابی شدند. دوره درمان شش ماه پس از شروع درمان پایه بود. یافته‌ها: ۲۶ نفر صرع پسیکو موتور و ۱۲ نفر انواع صرع ژنرالیزه داشتند. در مجموع ۳۲ بیمار مطالعه را به اتمام رساندند. با مصرف آلوپورینول، پس از ماه دوم در ۶۶٪ از بیماران به‌میزان بیش از ۳۰٪، ۵۵٪ بیش از ۵۰٪ و ۴۴٪ بیش از ۶۰٪ کاهش تشنج‌ها مشاهده شد. عوارض دارو خفیف و برگشت‌پذیر بود و نیاز به قطع دارو نشد. نتیجه‌گیری: آلوپورینول با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز برای بالغین ایمن و در کنترل صرع مقاوم به درمان موثر می‌باشد.

کلمات کلیدی: آلوپورینول، صرع مقاوم به درمان، صرع.

بدن شامل مایعات بین سلولی سیستم عصبی وجود دارد. در سیستم عصبی آدنوزین در درون سلولهای عصبی و گلیال ساخته می‌شود و یک میانجی عصبی مهارتی در سیستم عصبی است.^{۲-۴} در سالهای اخیر نقش آن بیشتر بررسی شده است و به‌نظر می‌رسد در بعضی بیماری‌ها مثل ایسکمی مغزی، صرع، بیماری‌های تحلیل رونده عصبی مغزی و دردهای نوروپاتییک نقش دارد.^۲ داروی آلوپورینول با ممانعت از متابولیسم آدنوزین و در نتیجه با افزایش دادن سطح سرمی آدنوزین باعث تقویت اثر مهارتی آدنوزین در CNS و احتمالاً ایجاد اثرات ضد تشنجی می‌شود.^{۵،۶} در مطالعه Coppola در ۲۳٪ بیماران صرعی، کاهش تشنجات از ۵۰ تا ۹۸٪ گزارش شد.^۷ در مطالعه Zognoni آلوپورینول به‌طور مشخص تشنج‌ها را کاهش داد (۲۷/۹٪ کاهش در تشنج ژنرالیزه ثانویه). در مطالعه Tada در ۵۵٪ موارد آلوپورینول موثر واقع شد و در انواع فوکال به‌ویژه ژنرالیزه شده ثانویه مشخص‌تر بود.^{۸،۹} تعداد مطالعات انجام شده در ارتباط با تأثیر آلوپورینول در انواع تشنج محدود و نتایج متفاوت است. لذا ما با توجه به در

یافته‌ها

۱۸ بیمار (۴۷/۴٪) درمان آلپورینول و ۲۰ بیمار (۵۲/۶٪) پلاسبو را دریافت کردند. شش نفر (۱۵/۸٪) مطالعه را به پایان نرسانده و خارج شدند. دو نفر از این افراد داروی آلپورینول را دریافت کرده بودند که یکی به دلیل غیرموثر بودن دارو و دیگری به دلیل بروز اثرات جانبی (گیجی) مطالعه را رها کردند. چهار نفر باقیمانده از گروه پلاسبو بودند که سه نفر به دلیل ناموثر بودن دارو و یکی به دلیل بروز عارضه جانبی (گیجی و تهوع) از مطالعه خارج شدند برای مقایسه نتایج درمانی دو گروه از روش *intention to treat* و برای جایگزینی داده‌های *missed* شده از تکنیک *last observation carried forward* استفاده کردیم. از نظر توزیع جنسی ده بیمار از گروه A (آلپورینول) ۵۵/۶٪ و هفت بیمار از گروه پلاسبو (۳۵٪) مؤنث بودند. میانگین و انحراف معیار سن در گروه A $25/6 \pm 8/9$ سال و در گروه پلاسبو $24/8 \pm 10/2$ سال بود. آزمون T تفاوت معنی‌دار بین دو گروه از نظر سن و جنس نشان نداد. لذا به نظر می‌آید توزیع تصادفی جنسی و سنی عادلانه رخ داده است. بیماران همگی مبتلا به صرع مقاوم به درمان بوده که از این تعداد ۲۶ نفر صرع کمپلکس پارشیال، پنج نفر صرع تونیک-کلونیک ژنرالیزه، سه نفر صرع تونیک ژنرالیزه و دو نفر آتونیک ژنرالیزه داشتند. دو نفر نیز همزمان به دو نوع صرع مبتلا بودند که یکی به صرع تونیک کلونیک ژنرالیزه و کمپلکس پارشیال و دیگری به آتونیک ژنرالیزه و کمپلکس پارشیال مبتلا داشتند. این بیماران تحت درمان با داروهای متفاوتی بودند که علیرغم مصرف آنها بیماری کنترل نشده بود. ۳۱ بیمار از دو داروی ضد تشنج استاندارد و هفت بیمار از سه داروی ضد تشنج استاندارد استفاده می‌کردند. داروهای مصرفی شامل ترکیب‌های مختلفی از کاربامازپین، لاموتریزین، توپیرامات، کلونازپام، والپروات سدیم، کلوبازام و فنی‌توئین بود. میانگین و انحراف معیار تعداد حملات تشنجی در بیماران گروه آلپورینول $13/9 \pm 10/2$ بار در ماه و در گروه پلاسبو $14/8 \pm 11/7$ بار در ماه بود که اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نبود. از نظر مدت هرکدام از تشنج‌ها میانگین و انحراف معیار در گروه آلپورینول $1/3 \pm 0/6$ دقیقه و در گروه پلاسبو $1/2 \pm 0/6$ دقیقه قبل از شروع درمان بود که تفاوت حاصل معنی‌دار نبود. آزمایشات CBC و تست‌های عملکرد کبدی در تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه طبیعی بود. در ویزیت

دسترس بودن، ارزان و کم‌عارضه بودن این دارو، بر آن‌شدیم اثربخشی تجویز آلپورینول را در کنترل صرع مقاوم به درمان بررسی کنیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور بود که در کلینیک سرپایی بیمارستان سینا و از ابتدای سال ۱۳۸۲ تا نیمه سال ۱۳۸۴ انجام شد. روش نمونه‌گیری از نوع در دسترس بود. بدین ترتیب که بیماران مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی با مشخصات ورود به مطالعه بررسی شدند. افراد به روش بلوکی به صورت تصادفی به یکی از دو گروه منتسب گردیدند. ۲۰ نفر در گروه پلاسبو و ۱۸ نفر در گروه آلپورینول قرار گرفتند. جمعیت مورد مطالعه، مبتلایان صرع مقاوم به درمان بودند. معیارهای ورود، ابتلا به صرع با عدم جواب به دو دارو و یا بیش از دو داروی ضد صرع که یکی از داروهای مصرفی فنوباریتال نباشد، عدم پاسخ به درمان به معنای سه تشنج یا بیشتر در ماه در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه، ایجاد عارضه جدی متعاقب مصرف دارو که قطع مصرف آنرا ایجاب می‌کرد. استفاده از داروی دیگر به علت بیماری همزمان و یا جهت کنترل تشنج، وجود بیماری‌های همراه، بارداری در شروع و یا در حین مطالعه بود. به هر یک از بیماران کد داده می‌شد. شماره کد بیمار ثبت می‌شد و نمونه از آن به بعد با کد تعیین شده، شناسایی می‌شد و بر اساس کد و به صورت *blind* داروی آلپورینول یا پلاسبو را دریافت می‌کردند. آلپورینول (با نام تجاری مشابه محصول شرکت دارویی کیمی‌دارو ساخت ایران) به میزان 100mg سه بار در روز و پلاسبو که توسط دانشکده داروسازی تهیه شده بود، سه بار در روز تجویز می‌شد. قبل از ورود به مطالعه جهت اطمینان از سلامت بیمار و سپس هر سه ماه یکبار برای بررسی از نظر عوارض احتمالی، بیماران از نظر آنزیم‌های کبدی و اوره و کراتینین و CBC، ارزیابی می‌شدند. دوره درمان شش ماه پس از شروع درمان اولیه بود. اولین پی‌گیری بالینی بیماران پس از دو هفته و سپس، به صورت ماهیانه بود. ثبت اطلاعات مربوط به ادامه مصرف دارو، عدم پاسخ‌دهی، عوارض دارویی یا عدم همکاری در کارتهای مخصوص انجام و بیماران به مدت شش ماه پی‌گیری شدند. با جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل نتایج انجام و جهت آنالیز آماری از آزمون *t* و χ^2 استفاده شد. از نظر اخلاقی هیچ مداخله‌ای در درمان استاندارد بیماران صورت نگرفت.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار کاهش در تعداد و طول مدت حملات تشنجی در طول مدت مطالعه در دو گروه درمانی آلوپورینول A= و گروه پلاسبو B=

| دفعات ویزیت | کاهش در دفعات حمله | | p | کاهش در مدت حمله | | p |
|-------------|--------------------|-----------|-------|------------------|-----------|-------|
| | آلوپورینول | پلاسبو | | آلوپورینول | پلاسبو | |
| اولین | ۳/۹ ± ۴/۹ | ۱/۳ ± ۱/۵ | ۰/۰۴۲ | ۰/۳ ± ۰/۳ | ۰/۱ ± ۰/۴ | ۰/۱۱۱ |
| دومین | ۴/۸ ± ۵/۵ | ۰/۴ ± ۱/۶ | ۰/۰۰۴ | ۰/۲ ± ۰/۳ | ۰/۱ ± ۰/۳ | ۰/۳۲۶ |
| سومین | ۴/۹ ± ۵/۱ | ۰/۱ ± ۱/۶ | ۰/۰۰۱ | ۰/۳ ± ۰/۶ | ۰/۱ ± ۰/۳ | ۰/۲۵۸ |
| چهارمین | ۵/۴ ± ۵/۷ | ۰/۰ ± ۰/۵ | ۰/۰۰۱ | ۰/۳ ± ۰/۵ | ۰/۰ ± ۰/۱ | ۰/۰۲۸ |
| پنجمین | ۵/۴ ± ۵/۵ | ۱/۰ ± ۱/۶ | ۰/۰۰۴ | ۰/۳ ± ۰/۶ | ۰/۰ ± ۰/۱ | ۰/۰۷۹ |
| ششمین | ۵/۱ ± ۱/۲ | ۰/۱ ± ۱/۵ | ۰/۰۰۱ | ۰/۳ ± ۰/۶ | ۰/۲ ± ۰/۴ | ۰/۴۰۳ |

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار کاهش حملات تشنجی در طول مطالعه در مبتلایان صرع کمپلکس پارشیال در دو گروه درمانی آلوپورینول A= و گروه پلاسبو B=

| متغیر | دارو | تعداد | Mean | Std. Deviation | p |
|-------------------------------|------------|-------|---------|----------------|-------|
| کاهش حملات تشنجی تا ماه اول | پلاسبو | ۱۴ | ۱/۷۱۴۳ | ۱/۶۸۳۷۹ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۴/۰۰۰۰ | ۵/۳۷۶۷۲ | ۰/۱۸۱ |
| کاهش حملات تشنجی تا ماه دوم | پلاسبو | ۱۴ | ۰/۳۵۷۱ | ۱/۹۴۵۶۹ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۴/۸۳۳۳ | ۶/۲۲۰۶۹ | ۰/۰۳۳ |
| کاهش حملات تشنجی تا ماه سوم | پلاسبو | ۱۴ | ۰/۲۱۴۳ | ۱/۹۶۸۱۵ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۴/۹۱۶۷ | ۵/۵۵۰۷۳ | ۰/۰۱۵ |
| کاهش حملات تشنجی تا ماه چهارم | پلاسبو | ۱۴ | -۰/۰۷۱۴ | ۰/۴۷۴۶۳ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۵/۶۶۶۷ | ۶/۴۰۰۷۶ | ۰/۰۱۰ |
| کاهش حملات تشنجی تا ماه پنجم | پلاسبو | ۱۴ | ۱/۲۱۴۳ | ۱/۸۴۷۱۸ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۵/۵۰۰۰ | ۶/۰۵۲۸۰ | ۰/۰۳۵ |
| کاهش حملات تشنجی تا ماه ششم | پلاسبو | ۱۴ | ۰/۰۷۱۴ | ۱/۸۱۷۲۰ | |
| | آلوپورینول | ۱۲ | ۵/۱۶۶۷ | ۵/۹۰۵۸۳ | ۰/۰۱۳ |

بررسی عوارض جانبی درمان، در ویزیت دوم یکی از بیماران گروه آلوپورینول خارش و جوش پوستی صورت داشت و یکی از بیماران گروه پلاسبو از تهوع شکمی بود. در ماه سوم عارضه‌ای گزارش نشد. در ماه چهارم یک مورد خارش در گروه پلاسبو گزارش شد. در ماه پنجم یک خارش در گروه آلوپورینول و نهایتاً در ماه ششم عارضه‌ای گزارش نشد. آزمایشات CBC و تست‌های عملکرد کبدی در هر دو گروه در پایان ماه ششم مطالعه طبیعی بود. با توجه به تعداد بالای مبتلایان به صرع کمپلکس پارشیال، در این بیماران نیز مقایسه دو مدالیتی درمانی انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده می‌شود.

بحث

بر اساس مطالعات با به‌کار بردن داروهای تشنج در بیماران مصروع، در ۷۰٪ آنها تشنج به‌طور کامل و در حدود ۲۰٪ به‌طور نسبی کنترل می‌شود. در حدود ۱۰-۵٪ موارد تشنج‌های مکرر علیرغم مصرف داروهای ضد تشنج اتفاق می‌افتد. لذا به‌نظر می‌رسد هر تلاش جهت یافتن راه‌حلی برای کاهش تشنج‌ها در افراد مصروع بسیار

اول در مقایسه با تعداد حملات تشنجی قبل از ورود به مطالعه به‌طور متوسط ۳/۹±۴/۹ بار در ماه از تعداد حملات در گروه درمانی آلوپورینول کاسته شده بود درحالی‌که این میزان در گروه پلاسبو ۱/۳±۱/۵ بود. آزمون آماری با استفاده از تست t نشان داده که این اختلاف معنی‌دار است. (p=۰/۰۴۲). طول مدت هر یک از حملات ویزیت اول در گروه آلوپورینول ۰/۳±۰/۲۶ دقیقه کمتر از طول مدت قبل از درمان شده بود درحالی‌که این تغییر در گروه پلاسبو تنها ۰/۰۵±۰/۴ دقیقه بود. آزمون t اختلاف آماری معنی‌داری را در این زمینه نشان نداد. (p=۰/۱۱) مقایسه میزان کاهش در تعداد و طول مدت حملات تشنجی در دو گروه مورد بررسی در طول زمان مطالعه در جدول ۱ آمده است. در بیماران بررسی‌شده که درمان آلوپورینول را دریافت کرده بودند تاثیر در جنس مذکر بیش از جنس مؤنث بود اما این اختلاف معنی‌دار نیستند. بررسی همبستگی بین سن و پاسخ درمانی ارتباطی را نشان نداد (r=-۰/۰۴۷ و p=۰/۸۵۳). به‌دلیل تعداد کم نمونه‌های صرع تونیک کلونیک ژنرالیزه و نیز صرع تونیک و آتونیک مقایسه نتیجه درمانی بر اساس نوع صرع امکان‌پذیر نبود. در

به‌همراه ژنرالیزه در ۱۸ مورد بودند، آنالیز جداگانه‌ای در این مورد انجام شد که در ۴۸٪ بیماران با این نوع صرع پس از دو ماه کاهش تشنج‌ها وجود داشت و در ۵۳٪ موارد کاهش به‌میزان ۵۰٪ تشنج‌ها و بیشتر را داشتند که اگرچه نسبت به انواع ژنرالیزه کمی کمتر بود ولی کماکان درصد قابل ملاحظه‌ای را تشکیل می‌دهد. در مطالعه Coppola در یک پی‌گیری ده ماهه اثرات آلپورینول کاهش یافت.^۷ همچنین در مطالعه Tada نیز پس از یک‌سال کاهش پاسخ در ۳۴٪ موارد دیده شد که با افزودن دوز دارو میزان تاثیر به سطح اولیه برگشت.^۹ در مطالعه ما که پی‌گیری شش ماهه بوده است تاثیر دارو از ماه دوم به بعد ثابت بود. در مطالعات متعدد،^{۸-۱۰} در مصرف‌کنندگان دارو عوارض خفیفی مشاهده گردید و بیشتر شامل خواب آلودگی و درد شکم بود. در مطالعه حاضر نیز عوارض خفیف و برگشت‌پذیر بود و نیاز به قطع دارو نشد این عوارض شامل خارش و جوش صورت در یک بیمار در ماه دوم و یک مورد خارش در ماه پنجم بود که بر طرف شد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه، به‌نظر می‌رسد داروی آلپورینول با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز برای بالغین safe و موثر می‌باشد و در انواع تشنج‌های مقاوم به درمان اعم از ژنرالیزه، کمپلکس پارشیال و کمپلکس پارشیال که به‌طور ثانوی ژنرالیزه شود دارای تاثیر است. به‌نظر می‌رسد انجام مطالعات وسیع‌تر در انواع مختلف تشنج و در گروه‌های سنی متفاوت و با دوزهای دیگری از دارو جهت تعیین میزان تاثیر داروی آلپورینول و safety آن کمک‌کننده باشد. از همکاری صمیمانه خانم دکتر غفاری مسئول داروخانه بیمارستان سینا و انجمن صرع ایران به‌خصوص آقای دکتر قره‌گوزلو و خانم جوادیان کمال سپاسگزاری را داشته و از خانم دکتر تولیت از دانشکده داروسازی که پلاسبو را تهیه نمودند تشکر می‌نمایم.

ارزشمند است. بر حسب آنچه در مطالعه حاضر نشان داده می‌شود، میانگین تعداد حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان ۱۴ مرتبه در ماه بوده است و در تعدادی از این بیماران این رقم به ۳۰ مرتبه در ماه می‌رسد که این ارقام قابل ملاحظه قطعاً روند عادی زندگی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. لازم به ذکر است بیشترین تعداد تشنج در مبتلایان به صرع کمپلکس پارشیال یا پسیکوموتور بوده است. با توجه به احتمال تاثیر داروی آلپورینول از طریق افزایش سطح آدنوزین که به‌عنوان میانجی مهاری در دستگاه عصبی مرکزی عمل می‌کند، مطالعه حاضر انجام شده است و بر اساس نتایج به‌دست آمده، با مصرف این دارو به‌میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در روز، در ۶۱٪ بیماران پس از یک‌ماه مصرف دارو و در ۷۸٪ آنها پس از ماه ششم کاهش موارد تشنج دیده شد. کاهش موارد تشنج از ماه دوم به بعد تقریباً مشابه است. در تحقیقی که توسط Coppolo انجام شده بود در ۲۳٪ بیماران کاهش میزان تشنجات از ۵۰ تا ۹۸٪ موارد ذکر شده بود.^۷ در مطالعه حاضر ۶۶٪ موارد پس از ماه دوم به‌میزان بیش از ۳۰٪، ۵۵٪ بیش از ۵۰٪ و ۴۴٪ بیش از ۶۰٪ کاهش تشنجات را داشته‌اند که قابل ملاحظه به‌نظر می‌رسد. کاهش بیش از ۶۰٪ در تشنجهای به‌نظر می‌رسد بتواند بیانگر تاثیر مطلوب داروی آلپورینول باشد. در مطالعه Zognoni آلپورینول به‌طور مشخص تشنج‌ها را کاهش داد که میزان کاهش تشنج‌ها در مورد ژنرالیزه ثانویه ۲۷/۹٪ بود و در مطالعه Tada در ۵۵٪ موارد آلپورینول موثر واقع شد و در انواع فوکال به‌ویژه ژنرالیزه شده ثانویه مشخص‌تر بود.^۹ در بیماران ما در انواع مختلف تشنج کاهش دفعات تشنج وجود داشت ولی در نوع کمپلکس پارشیال میزان کاهش کمتر از انواع ژنرالیزه بود. با توجه به اینکه در مطالعه ما افراد دارای تشنج کمپلکس پارشیال به‌تنهایی و

References

1. Ropper AH, Brown RH, Victor BM. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill: 2005.
2. Guieu R, Dussol B, Halimi G, Bechis G, Sampieri F, Berland Y, et al. Adenosine and the nervous system: pharmacological data and therapeutic perspectives. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 553-61.
3. Guieu R, Couraud F, Pouget J, Sampieri F, Bechis G, Rochat H. Adenosine and the nervous system: clinical implications. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 459-74.
4. Brundege JM, Dunwiddie TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 353-91.
5. Wada Y, Hasegawa H, Nakamura M, Yamaguchi N. Anticonvulsant effect of allopurinol on hippocampal-kindled seizures. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42: 899-901.
6. Parada-Turska J, Czuczwar M, Kiś J, Czuczwar P, Cioczek A, Łuszczki J, et al. Allopurinol does not affect the anticonvulsant activity of carbamazepine and valproate in maximal electroshock-induced convulsions in mice. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 67-72.
7. Coppola G, Pascotto A. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of allopurinol as add-on therapy in childhood refractory epilepsy. *Brain Dev* 1996; 18: 50-2.
8. Zagnoni PG, Bianchi A, Zolo P, Canger R, Cornaggia C, D'Alessandro P, et al. Allopurinol as add-on therapy in refractory epilepsy: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Epilepsia* 1994; 35: 107-12.
9. Tada H, Moroooka K, Arimoto K, Matsuo T. Clinical effects of allopurinol on intractable epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 279-83.
10. De Marco P, Zagnoni P. Allopurinol in severe epilepsy. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 51-3.

Allopurinol in refractory epilepsy: A double blind study

Togha M.^{1*}
Ahmadi B.¹
Akhondzadeh Sh.²
Razeghi S.¹

1- Department of Neurology, Sina
Hospital, Iranian Neurologic
Center
2- Psychiatric Research Center,
Roozbeh Hospital

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Approximately 5-10% of epileptic patients do not respond to antiepileptic drugs. Adenosine has an inhibitory effect on the nervous system and its metabolism is prevented as a side effect of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. The current study evaluates the efficacy of allopurinol in intractable epilepsy.

Methods: In this double-blind case-control clinical trial, of the 38 epileptics with intractable seizures, 18 received 300 mg allopurinol daily and 20 received a placebo as adjuvant treatment to their previous antiepileptic drugs. The patients were first examined two weeks after initiation of the treatment and then monthly for a total of six months, during which they were evaluated for seizure control and possible side effects.

Result: Of the 38 participants, 32 patients completed the study. There were significant differences between the two groups in terms of reduction in the total number of seizures over the entire six-month trial. A seizure reduction of 30% observed in 66% of the patients, 50% in 55%, and 60% in 44% of the cases in the allopurinol group was achieved after two months and persisted throughout the study. Furthermore, a significant difference in seizure duration was found between the two groups in month four of the trial. In the allopurinol group, two patients had transient rashes, two patients had mild nausea, and two experienced dizziness; however, only one patient discontinued the drug due to dizziness. In the placebo group, one patient had rash and one had nausea. In addition, no significant hematological or hepatic changes were found during the trial in either group.

Conclusions: The results suggest that allopurinol is a safe and effective adjuvant agent in refractory epilepsy. Based on this study, we suggest that purine metabolic pathways and the specific use of allopurinol should be further investigated for the treatment of refractory epilepsy.

Keywords: Epilepsy, intractable seizure, adenosine, allopurinol.

* Corresponding author: Dept. of
Neurology, Sina Hospital, Imam
Khomeini St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66702052-4
email: toghae@sina.tums.ac.ir