

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأطفال الجامعي

دراسة فعالية وامن تطبيق فالبروات الصوديوم الوريدي بالمقارنة مع
الفنتوين الوريدي في معالجة الحالة الصرعية عند الأطفال

Comparative efficacy and safety of intravenous valproate
and phenytoin in the treatment of status epilepticus in
children

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض العصبية عند الأطفال

اشراف الأستاذ:

د. محمد بشار اسكندر

اعداد:

د. داليا سلوطة

2016-2015

كلمة شكر

وبعد ان انتهت أيامنا بمشفى الأطفال بحلوها ومرها، أتوجه بالشكر والامتنان الى اساتذتي الكرام اللذين كانوا رمز العطاء، وأخص بالشكر اساتذتي المشرفين الكرام الأستاذ سمير بقله والأستاذ بشار إسكندر. كما أتوجه بالشكر لأستاذتي للدكتورة هدى داوود.

الاهداء

إلى الروح الطيبة

إلى رمز العطاء

إلى من غيبه الموت جسدا ولكن روحه لازالت تحيطني بالأمل

إلى من احبني ابنة وطيبة

إلى روح والدي العزيز

إلى نواره دربي

إلى من بذلت عمرها في سبيلنا، ولم تنتظر مقابل

إلى نبع الحنان الذي لا ينضب

أمي الغالية

إلى من أقاسمهم قلبي

اخوتي

إلى توأم الروح ومالك القلب

إلى رفيق العمر

زوجي طلال

الفهرس

دراسة فعالية وأمان تطبيق فالبروات الصوديوم الوريدي بالمقارنة مع
الفتنوتين الوريدي في معالجة الحالة الصرعية عند الأطفال

القسم النظري:

- 7 1-تعريف الحالة الصرعية
- 8 2-البائيات
- 9 3-الإمراضية
- 11 4-الفزيولوجيا المرضية
- 14 5-تصنيف الحالة الصرعية
- 18 6-تدبير الحالة الصرعية
- 22 7-المعالجات الدوائية للحالة الصرعية
- 25 8-فالبروات الصوديوم
- 31 9-الفتنوتين
- 32 10-انذار الحالة الصرعية

القسم العملي:

أولاً: مقدمة البحث:

- 34 1-هدف الدراسة

ثانيا: طريقة ومواد الدراسة:

- 34 1-مكان الدراسة ومدة الدراسة
35 2-طريقة الدراسة والمواد

ثالثا: النتائج

41

- 59 رابعا: المناقشة والتحليل والمقارنة مع الدراسات
العالمية

خامسا: التوصيات والمقترحات

64

المراجع

65

القسم النظري

مقدمة:

إن الحالة الصرعية هي حالة إسعافية شائعة عند الأطفال تحمل معدل خطورة هام لحدوث المراضة والوفيات، ترتبط نسبة الوفيات بشكل مباشر بالعمر والسبب المستبطن ومدة الاختلاج، حيث تصل إلى 50% عند البالغين وبنسبة أقل عند الأطفال. وإن التدبير الإسعافي والمعالجة الدوائية الهجومية بمضادات اختلاج لإيقاف الاختلاجات ومنع حدوث التبدلات العصبية غير العكوسة تخفض نسبة الوفيات وتحسن الإنذار.

1-تعريف الحالة الصرعية:

Definitions of Status Epilepticus

الحالة الصرعية هي عبارة عن اختلاج مستمر لأكثر من 30 دقيقة، أو سلسلة من اختلاجات متكررة دون عودة الوعي التام بينها. (11)

سابقا كان تعريف الحالة الصرعية يتطلب ساعة من الاختلاجات المستمرة. (11)

ان التعريف الأحدث للحالة الصرعية بحسب

Neurocritical Care Society guideline for status epilepticus (SE) management in children and adults 2014

هو كل اختلاج مستمر سريريا أو كهربائيا لمدة أكثر من 5 دقائق

أو الاختلاجات المتكررة دون عودة للوعي التام بين الاختلاجات. (18)

وعلى الرغم من ان تعريف الحالة الصرعية على انه استمرار الاختلاج لمدة أكثر من 30 دقيقة هو الأنسب حسب نتائج الدراسات، ولكن زاد الادراك بالعقود الأخيرة بأن معظم الاختلاجات قصيرة 3-4 دقائق وأن التأخير بالبداية بالمعالجة الدوائية يؤدي الى زيادة نسبة الاختلاجات المعندة، لذلك تم تعديل تعريف الحالة الصرعية بالممارسة السريرية إلى أكثر من 5 دقائق بدلا من 30 دقيقة. (17)

2- الوبائيات بالحالة الصرعية:

Epidemiology of Status Epilepticus

يقدر معدل حدوث الحالة الصرعية ب 102000 حالة سنويا بالولايات المتحدة؛ مع رجحان لحدوث الحالة الصرعية لدى الذكور، حوالي ثلث الحالات عبارة عن اختلاج لأول مرة يتطور لاحقا الى صرع، والثلث حالة صرعية لدى مريض مشخص لهم صرع سابقا وثلث الحالات ناتجة عن اذية دماغية حادة معزولة. (11)

أكثر نسبة لحدوث الحالة الصرعية عند الاطفال تحدث عند الرضع والدارجين أكثر من 50 % من الحالات تحدث تحت عمر ال 3 سنوات. (12)

3-الامراضية بالحالة الصرعية: Etiology of Status Epilepticus

هناك 3 أنماط رئيسية للحالة الصرعية عند الأطفال حسب السبب وهي:

1-الاختلاجات الحرورية المديدة.

2-الحالة الصرعية الأساسية: التي يحدث فيها الاختلاج بغياب افة أو أذية مستبطنة بالجملة العصبية المركزية.

3-الحالة الصرعية العرضية: حيث تحدث الاختلاجات نتيجة اضطراب عصبي مستبطن أو شذوذ استقلابي. (12)

سنتحدث بشيء من التفصيل عن السببيات

الاختلاجات الحرورية:

السبب الأساسي الأكبر للحالة الصرعية عند الأطفال هو الاختلاجات الحرورية الناجمة عن انتان خارج الجملة العصبية المركزية. (11)
فالاختلاج الحروري الذي يستمر أكثر من 30 دقيقة خاصة لدى الأطفال الاقل من 3 سنوات هو السبب الأكثر شيوعا للحالة الصرعية لدى الأطفال.

الحالة الصرعية الاساسية:

اقل من 10 % من الحالة الصرعية عند البالغين والاطفال تحدث بدون سبب محدد وتسمى الحالة الصرعية الأساسية.

الحالة الصرعية العرضية:

تقسم الحالة الصرعية العرضية إلى:

حالة صرعية عرضية حادة: ناجمة عن أذية دماغية حادة كالرض والاحتشاء الدماغي والتهاب السحايا والتهاب الدماغ والاضطراب الشاردي، تعتبر الحالة الصرعية العرضية الحادة السبب الأكثر شيوعاً للحالة الصرعية المديدة والتي تستمر لأكثر من ساعة.

الحالة الصرعية العرضية الخفية:

أكثر شيوعاً لدى الأطفال الأكبر، تتظاهر كسلسلة أو بداية لاختلاجات متكررة والتي غالباً ما تكون على أرضية افة عصبية كامنة وقد تترافق أو لا تترافق مع ترفع حروري. (1)

الجدول رقم 1: أسباب الحالة الصرعية حسب العمر:

أكبر من 3 سنوات	من 6 شهر – 3 سنوات
أساسي انتان رض اضطرابات تنكسيه بالجملة العصبية	اختلاج حروري تأذي حول الولادة انتان سموم رض اضطرابات استقلابية اضطرابات تنكسيه بالجملة العصبية

4-الفيزيولوجيا المرضية للحالة الصرعية:

Pathology of Status Epilepticus

تحدث الحالة الصرعية بسبب زيادة تحرير النواقل العصبية المحرزة حيث تصبح النورونات غير قادرة على المحافظة على معدل استقلاب كافي، وتبدأ بالتخرب وذلك يشبه ما يحدث بالأذية الدماغية بنقص الاكسجة، كما تحدث تبدلات جهازية، حيث تقسم الحديثة المرضية الى جهازية وعصبية بالخاصة.

1-التبدلات العصبية:

يعتبر الغلوتامات الناقل العصبي المحرض الأهم حيث يرتبط مع مستقبلات متعددة في الخلية العصبية مما يؤدي الى زوال الاستقطاب والتفعيل عن طريق إدخال الصوديوم والكالسيوم إلى الخلية العصبية. إن حمض الغاما امينو بيوتيريك (GABA) هو بالحقيقة ناقل عصبي مثبط ولكن زيادة افرازه تؤدي إلى تحريض المستقبلات B, A معاً والمستقبلات B تؤدي بشكل راجع الى تثبيط المستقبلات A مما يؤدي الى زيادة تفعيل الخلية العصبية بالإضافة الى نواقل عصبية أخرى تؤدي كلها بالنهاية الى تفعيل الاستقلاب بالخلية العصبية وإن استمرار التفعيل يؤدي إلى عدم كفاية الاستقلاب ونقص الطاقة ويحدث بالنهاية موت خلوي مبرمج وأذية دماغية غير عكوسه ، يعتبر الحصين واللوزة والمخيخ والباحة القشرية المتوسطة والمهاد اكثر المناطق عرضة للعطب بالدماغ .(11,12)

2-التبدلات الجهازية:

تؤدي الحالة الصرعية الى تبدلات جهازية تتضمن تبدلات بالضغط الشرياني ومعدل ضربات القلب بالإضافة الى الحمض ونقص الأكسجة والانحلال العضلي الذي قد يؤدي بالنتيجة الى قصور كلوي. (11)

ان العلاقة بين الحصيلة العصبية النهائية ومدة الحالة الصرعية غير معروفة عند الأطفال، لقد أدت الدراسات الى مفهوم الفترة الحرجة اثناء الحالة الصرعية التي يمكن ان تؤدي الى تطور التبدلات العصبونية الغير عكوسه وهذه الفترة الانتقالية تتراوح بين 20 – 60 دقيقة عند الحيوانات اثناء النشاط الصرعي الثابت، لذا يجب توجيه معالجة الأطفال الى دعم الوظائف الحيوية والسيطرة على الاختلاجات بأسرع وقت ممكن لان الفترة الانتقالية عند الانسان غير معروفة بدقة. (12)

الجدول رقم 2: تأثيرات الحالة الصرعية: (11،1)

تأثيرات على الجهاز التنفسي: اضطراب نمط التنفس وذمة رئة ذات رئة توقف تنفس	تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي: بطء قلب تسرع قلب لانظميات قلبية اضطرابات توصيل قلبية قصور قلب احتقاني ارتفاع ضغط هبوط ضغط
تأثيرات الاستقلابية: نقص سكر ارتفاع سكر حمض تنفسي واستقلابي	تأثيرات الكلوية: شح بول يوريميا نخر انبوبي حاد بيلة خضابية عضلية
تأثيرات غدية: ارتفاع كورتيزول المصل قصور غدي ارتفاع البرولاكتين ارتفاع الفازوبرسين	تأثيرات عصبية: وذمة دماغية نقص أكسجة
	أخرى: ارتفاع حرارة تبدلات بالجملة الذاتية تخثر ضمن الاوعية تجفاف

5-تصنيف الحالة الصرعية:

Classification of Status Epilepticus

يعتمد تصنيف الحالة الصرعية على نمط بدء الاختلاج سريريا أو تخطيطيا. (10،1)

ان تصنيف الحالة الصرعية ليس أمراً بسيطاً حسب نمط الاختلاج، فالاختلاجات المعممة قد تكون معممة منذ البدء وقد تكون معممة بشكل ثانوي.

هناك 3 أنماط أساسية للحالة الصرعية حسب نمط الاختلاج: (11)

1-الحالة الصرعية الحركية (الاختلاجية).

Convulsive Status Epilepticus

2-الحالة الصرعية اللاحركية (الالاختلاجية).

Nonconvulsive Status Epilepticus

3-الحالة الصرعية مع الاختلاجات الدقيقة.

Subtle Status Epilepticus

الحالة الصرعية الحركية (الاختلاجية): *Convulsive Status Epilepticus*

هي النمط الأشيع، تعتبر الاختلاط الأساسي للصرع، وهي الحالة الصرعية الأكثر خطراً على الرغم من تحسن الإنذار في العقود الأخيرة.

تقسم إلى حالة صرعية حركية معممة وجزئية

1- الحالة الصرعية المعممة الحركية:

تتظاهر عادة بسلسلة من الاختلاجات المقوية الرمعية المعممة دون العودة للوعي التام بينها أو اختلاج مديد وحيد غالباً من النمط الرمعي الصرف.

تتضمن الحالة الصرعية الحركية المعممة الحالة الصرعية المقوية المعممة وحالة الرمع العضلي التي تلاحظ عادة بعد نقص الأكسجة الناجم عن توقف القلب وقد تحدث ببعض الاعتلالات الدماغية الخلقية غير المترقية، ومتلازمة انجلمان.

2- الحالة الصرعية الجزئية الحركية:

وهي اما حالة صرعية جزئية وتعرف بأنها الحالة التي يبقى فيها الاختلاج بجزء من شق واحد بالجسم دون حدوث تعميم أو انتشار إلى كامل الجزء المصاب.

أو الصرع الجزئي المستمر وهو اختلاج رمعي عضلي بؤري مستمر، يكون عادة تظاهرة لأذية دماغية ثابتة مثل عسرة تصنع جزئي، وقد يكون تظاهرة لأذية دماغية مترقية مثل ادواء المتقدرات، داء البرس، اعتلال الدماغ لراسموسن وغيرها.

الحالة الصرعية اللاحركية (الالاختلاجية): Nonconvulsive Status Epilepticus

وتقسم الى حالة صرعية جزئية بسيطة او معقدة أو الحالة الصرعية لنوب الغياب.

1-الحالة الصرعية لنوب الغياب:

هي استمرار نوب الغياب لفترة أكثر من 30 دقيقة يفقد فيها الطفل وعيه بشكل تام.

2-الحالة الصرعية اللاحركية الجزئية:

تقسم الى بسيطة وهي جزئية متكررة او مستمرة لأكثر من نصف ساعة مع الحفاظ على الوعي وفي حال استمرارها لأكثر من ساعات أو أيام تضم لتصنيف الصرع الجزئي المستمر.

والحالة الصرعية الجزئية المعقدة وهي عبارة عن نوب دورية من غياب جزئي للاستجابة يتلوها نوب من غياب تام للاستجابة.

الحالة الصرعية المعممة مع الاختلاجات دقيقة:

Subtle Status Epilepticus

هي غياب عن الوعي دون فعالية حركية واضحة وحركات دقيقة مثل الرؤية أو رفيف الاجفان، والذي يترافق مع نشاط صرعي ثنائي الجانب.

تعتبر مرحلة سريرية أكثر شدة وتعبر عن اعتلال دماغي شديد، ويكون المريض في هذه الحالة ذو انذار سيء جدا مالم تتم المعالجة.

الجدول رقم 3 تصنيف الحالة الصرعية: (8)

الجزئية:	المعممة:
الحركية	الحركية
المقوية	مقوية رمعية
الرمعية	مقوية
	رمعي
اللاحركية	رمع عضلي
الجزئية	اللاحركية
المعقدة	نوب الغياب
	الاختلاجات الدقيقة.

كما تم تصنيف الحالة الصرعية حسب المدة الزمنية الى: (9)

الحالة الصرعية الباكرة: هي الاختلاجات المستمرة من 5-30 دقيقة.
الحالة الصرعية المتأخرة: هي الاختلاجات المستمرة من 30 – 60 دقيقة.

الحالة الصرعية المعقدة: هي استمرار الاختلاجات لأكثر من ساعة، أو عدم الاستجابة للمعالجة بدوائين وأكثر من ادوية الحالة الصرعية.

ويفيد هذا التصنيف في تدبير الحالة الصرعية وتحديد الإنذار.

6-تدبير الحالة الصرعية:

Management of status Epilepticus

ان الحالة الصرعية هي حالة إسعافيه عصبية وطبية، يتطلب تدبيرها المحافظة على تهوية كافية والمعالجة الطبية الداعمة بالإضافة للمعالجة النوعية بهدف إيقاف الاختلاجات سريريا وكهربائيا وخلال ذلك يتم اجراء الاستقصائيات اللازمة لتحديد سبب الحالة الصرعية العرضية.

التشخيص والتدبير الهجومي للحالة الصرعية يترافق مع انذار جيد.

تم تعريف الحالة الصرعية على انها الاختلاج المستمر لأكثر من 30 دقيقة، ولكن ذلك مجرد تعريف اما بالممارسة السريرية يتم التدخل على كل اختلاج لم يتوقف عفويا لأكثر من 5 دقائق. (17)

تم تقصير فترة الاختلاج بالحالة الصرعية وذلك لبدء التشخيص والمعالجة الإسعافية الهجومية بشكل أبكر.

يهدف تدبير الحالة الصرعية الى:

1 – إيقاف الاختلاجات السريرية والكهربائية ولذلك تم التشجيع على اجراء تخطيط الدماغ الكهربائي في حال استمرار تغييم الوعي على الرغم من توقف الاختلاجات سريريا.

2 – الحفاظ على الأكسجة الكافية وتوازن الحالة الاستقلابية.

وذلك بأسرع وقت ممكن، وبعض الدراسات حددت هذه الفترة ب 60 دقيقة.

وبالنتيجة منع حدوث الاذية العصبية الدائمة والاختلاطات الجهازية المترافقة مع الحالة الصرعية المديدة.

الجدول رقم 4 اهداف تدبير الحالة الصرعية: (11)

تأمين أكسجة دماغية ووظيفة قلبية تنفسية كافية
إيقاف الاختلاجات سريريا وكهربائيا بأسرع وقت ممكن
تجنب عودة الاختلاجات
تحديد الأسباب المحرصة للحالة الصرعية مثل نقص السكر او
الاضطراب الشاردي او الحرارة او نقص تركيز مضادات الاختلاج
تصحيح الاضطراب الاستقلابي
تجنب الاختلاطات الجهازية
معالجة سبب الحالة الصرعية

يقسم تدبير الحالة الصرعية الى:

1-المعالجة الداعمة.

2-المعالجة الدوائية.

المعالجة الداعمة:

الهدف هو الحفاظ على وظائف حيوية كافية وذلك لحماية الأجهزة
والدماغ من نقص الاكسجة والاختلاطات الأخرى للحالة الصرعية.

هناك خطورة لحدوث القصور التنفسي ناتجة عن الفعالية الاختلاجية
والأدوية المستخدمة في إيقاف الاختلاج بالإضافة نقص التهوية التالي
للنوبة.

الوضعية المناسبة هي وضعية الاضجاع الظهرى مع المحافظة على
الراس على الخط الناصف او بوضعية الاضجاع الجانبي لمنع حدوث
الاستنشاق.

تأمين طريق هوائي بمناورة دفع الفك السفلي والحفاظ على وضعية مناسبة.

الحفاظ على تبادل غازي كافي وذلك بمراقبة الأكسجة، وضع اكسجين لجميع المرضى مع اجراء تقييم للجهاز التنفسي وإمكانية التنبيب الرغامي اجباري في حال وجود تثبط تنفسي او أكسجة غير كافية، واجراء تنبيب انتقائي في حال الطفل مثبت عصيبا.

تقييم دوراني قلبي وعائي ومراقبة الضغط والنبض وفتح طريق وريدي والبدء بالدواعم الدورانية في حال تطلب الامر.

تأسيس خط وريدي وتعويض نقص السكر في حال اثبات ذلك مباشرة بمحلول دكستروز 10 % بجرعة 5 مل/كغ.

تحضير محلول ملحي لحل الادوية المضادة للاختلاج الا في حال نقص سكر لدى الطفل.

اخذ القصة فوراً تشمل العمر، القصة الحالية، قصة اختلاجات سابقة، معالجات سابقة، حمى او مرض سابق او حالي، قصة رض او تناول ادوية.

اجراء تقييم عصبي قد يمكن من تحديد السبب

البدء بالاستقصائيات اللازمة للتشخيص تعداد دم كامل، سكر، شوارد بما فيها الكالسيوم والفوسفور والمغنيزيوم، تقييم استقلابي قاعدي ومعايرة مضادات الاختلاج، تحليل سائل دماغي شوكي في

حال الشك بالتهاب دماغ وسحايا، تخطيط دماغ كهربائي في حال استطباب.

7-المعالجة الدوائية للحالة الصرعية:⁽¹¹⁾

Medical Treatment of Pediatric Status Epilepticus

يجب البدء بالمعالجة الدوائية فوراً بعد فتح خط وريدي، الدواء يجب ان يعطى وريدياً وذلك للوصول بسرعة الى التركيز الاعظمي بالدماغ في حال عدم توفر خط وريدي البدء عن طريق الشدق او بالطريق الشرجي الى حين إمكانية تأمين خط وريدي. حتى نقول عن دواء مضاد للاختلاج انه مثالي في تدبير الحالة الصرعية يجب ان يحقق المعايير التالية:

(17، 11)

- 1-بدء تأثير سريع
 - 2-فعالية واسعة الطيف
 - 3-مستحضر وريدي
 - 4-سهولة الاعطاء
 - 5-نصف عمر طويل
 - 6-لايؤدي الى تركيز او تبدلات ذهنية
 - 7-هامش امان علاجي واسع
- الادوية المستخدمة في علاج الحالة الصرعية الى:
البنزوديازيبينات: تتضمن الديازيبام – لورازيبام – ميدازولام.
الفتوئين والفوسفينتوئين.

الفينو باربيتال.

البارالدهيد.

فالبروات الصوديوم

البيردوكسين

الباربيتورات.
الليفتراسيتام، البربوفول، التوبيرامات
مخطط تدبير الحالة الصرعية حسب لجنة المجمع الأمريكي
للصرع عام 2016
Guideline committee of the American Epilepsy
Society

5-0 دقيقة
طور تحقيق
الاستقرار

- 1-تحقيق استقرار للمريض (طريق هوائي، تبادل غازي، تقييم قلبي وعائي، فحص عصبي)
- 2-تحديد زمن بدء الاختلاج ، مراقبة العلامات الحيوية
- 3-تقييم الأكسجة ، اعطي اوكسجين عن طريق القنية او القناع ،تنبيب في حال الحاجة لدعم تنفسي.
- 4-البدء بمراقبة تخطيط القلب
- 5-اخذ قيمة سكر بتحليل من الاصبع ،وفي حال السكر > 60 مغ/دل اعطي للأطفال > 2 سنة 4 مل /كغ دكستروز 12.5% للأطفال < 2 سنة 2 مل/كغ دكستروز 25%
- 6-فتح خط وريدي واخذ عينات للشوارد، دراسة دموية، مسح سمي ،مستوى مضاد الاختلاج في حال تطلب الامر.

لا

هل استمر الاختلاج؟

نعم

في حال
الاستقرار،
العناية
الطبية

البنزوديازيبينات هي المعالجة البدئية المختارة:
اختر أحد الادوية التالية المتساوية بالفعالية كخيارات الخط
الأول بالمعالجة:
ميدازولام عضلي (10 مغ في حال الوزن < 40 كغ، 5مغ
فب حال الوزن 13-40 كغ جرعة وحيدة).
لورازيبام وريدي (0.1مغ/كغ/جرعة، الجرعة القصوى
10مغ / الجرعة، يمكن إعادة الجرعة مرة).
ديازيبام وريدي (0.15-0.2 مغ /كغ / جرعة، الجرعة
القصوى 10 مغ/جرعة، يمكن اعادتها مرة ثانية)
في حال عدم توفر أي من الخيارات الثلاثة، اختر أحد الادوية
التالية:
فينوباربيتال وريدي (15 مغ /كغ /جرعة، جرعة وحيدة)
ديازيبام شرجي (0.2-0.5 مغ /كغ، القصوى 20 مغ
بالجرعة، جرعة وحيدة)

20-5 دقيقة
طور بدء
المعالجة

هل استمر الاختلاج؟

لا

نعم

في حال
الاستقرار،
الخاية
الطبية

ادوية الخط الثاني المختارة:
اختر أحد ادوية الخط الثاني وبجرعة وحيدة:
الفوسفنتوين الوريدي (20 مغ/كغ، القصوى 1500 مغ/الجرعة).
فالبروات وريدي (40 مع /كغ القصوى 3000 مغ/جرعة).
ليفراسيتام وريدي (60 مغ /كغ القصوى 4500 مع /جرعة).
في حال عدم توفر أي من الخيارات أعلاه (اعطي ما يلي في حال لم يعطى منذ البدء):
فينوباربيتال وريدي (15 مغ/كغ)

40-20
دقيقة
طور
المعالجة
الثانية

هل استمر الاختلاج؟

في حال
الاستقرار،
الخاية
الطبية

لا يوجد دليل مثبت على المعالجة في هذه المرحلة:
الخيارات المقترحة هي اما إعادة ادوية الخط الثاني او
إعطاء جرعة مخدرة من التيوبنتال، ميدازولام،
بنتوباربيتال، بروبوفول (مع مراقبة مستمرة بتخطيط
الدماغ الكهربائي).

60-40
دقيقة
طور
المعالجة
الثالثة

سنتحدث بشيء من التفصيل عن الفنتوين وفالبروات الصوديوم:

8-فالبروات الصوديوم الوريدي:(14،22،30)

Iv Sodium valproate

دور فالبروات الصوديوم الوريدي في تدبير الحالة الصرعية:

يعتبر فالبروات الصوديوم مضاد اختلاج واسع الطيف فعال في تدبير الاختلاجات الجزئية والمعقدة ونوب الغياب والرمع العضلي بالخاصة. سابقا تم اثبات فعالية الفالبروات الشرجي في تدبير الحالة الصرعية لدى الأطفال، ومؤخرا تم طرح الشكل الوريدي من فالبروات الصوديوم من قبل ال FDA وذلك عام 1996م حيث أخذ دوره في تدبير الحالة الصرعية، ولقد اجريت دراسات عديدة لإثبات فعاليته وامانه في تدبير تلك الحالة، معظم الدراسات السابقة اثبتت فعالية الفالبروات في الحالة الصرعية المعقدة، ولم تجرى دراسات كافية لإثبات فعاليته في معالجة الحالة الصرعية البسيطة، حاليا تمت عدة دراسات تجريبية لإثبات فعالية وامان تطبيق الفالبروات الوريدي بالحالة الصرعية البسيطة وذلك بمقارنته مع ادوية الخط الأول (الفنتوين الباربيتورات، البنزوديازيبينات) من حيث الفعالية والتأثيرات الجانبية. وكانت من اخر تلك الدراسات دراسة هندية لاغراول 2011 بمقارنة الفالبروات الوريدي مع الفنتوين الوريدي

حيث اثبتت فعاليتها وامانه في تدبير الحالة الصرعية وإمكانية استخدامه كبديل عن الفنتوين.
ودراسة إيرانية 2012 لريزا عزيزي بمقارنته مع الفينوباربیتال كانت فعاليتها 90% بينما الفينوباربیتال 70% في معالجة الحالة الصرعية عند الأطفال
تم اقتراح فالبروات الصوديوم الوريدي كبديل لأدوية الخط الأول بسبب:

-تعنيد بعض الحالات على تلك الادوية.

-التاثيرات القلبية الوعائية للفنتوين الناتجة عن التسريب الوريدي السريع.

-التركين والتثبيط التنفسي كآثر جانبي للفينوباربیتال والبنزوديازيبينات خاصة عند الأطفال والذي يستدعي اجراء التنبيب والتهوية الالية.

ثانيا: التركيب والية التأثير:

هو عبارة عن حمض دسم قصير السلسلة، يعمل فالبروات الصوديوم بفعاليات متعددة غير محددة حتى الان بشكل دقيق، أحد تلك الاليات المثبطة للاختلاج هي رفعه لتركيز حمض الغاما امينوبيوتريك ضمن الجملة العصبية وهو ناقل عصبي مثبط.

ثالثا: الحرائك الدوائية:

- الشكل الفعال من الفالبروات هو الشكل غير المرتبط ببروتينات البلازما ونسبته 10%، ويصل بنفس التركيز الى السائل الدماغي الشوكي.

-يصل الى تركيزه الأعظمي في نهاية الساعة الأولى من بدء التسريب، في حين يحتاج الشكل الفموي الى 4 ساعات للوصول للتركيز الاعظمي.

-الاستقلاب والاطراح: معظم استقلابه كبدي واطراحه بولي.

-نصف عمره الحيوي: 6-16 ساعة

المستوى المصلي العلاجي: 50-100مكغ /مل

رابعاً: الجرعة العلاجية وطريقة الاعطاء:

طريقة الاعطاء: يعطي بالشكل الوريدي فقط تسريب ضمن محلول ملحي او سكري 5% او رينجر لاكتات.
الجرعة:

جرعة تحميل 20 مغ /كغ /جرعة تسريب وريدي خلال نصف ساعة، لكن أجريت عدة دراسات بالتسريب السريع للفالبروات خلال 5-10د(30) دون حدوث أي تأثيرات جانبية.
جرعة الصيانة: 20-40 مغ/كغ/يوم تسريب وريدي مستمر لمدة 24-48 ساعة.

خامسا: التأثيرات الجانبية (30):

1- السمية الكبدية (قصور كبدى):

تعتبر السمية الكبدية اهم تاتير جانبي خطير لإعطاء الفالبروات عادة يؤدي تسريب الفالبروات الوريدي الى ارتفاع عابر بخمائر الكبد، ولكن السمية الكبدية القاتلة نادرة الحدوث وتعطي اعراض لا نوعية بالبده كالوسن، الوهن، وذمة الوجه، الهياج والاقياء والصداع .

تزداد احتمالية حدوث السمية الكبدية في الاعمار الأقل من سنتين والذين لديهم:

- مشاركة عدة ادوية مضادة للاختلاج
- قصة شخصية او عائلية لمرض استقلابي
- اختلاجات شديدة مترافقة مع تخلف عقلي

في تلك الحالات يطبق فالبروات الصوديوم بشكل حذر وتجرى خمائر كبد قبل المعالجة وبشكل دوري خلال المعالجة.

هناك حالات خاصة كما في ادواء المتقدرات في حال الطفل اقل من عمر سنتين يعتبر الفالبروات مضاد استطباب، وفي حال الأطفال الأكبر يمكن تطبيقه في حال التعنيد على المعالجات الأخرى ومع المراقبة الحذرة.

تصل نسبة حدوث السمية الكبدية في حال العمر اقل من سنتين مع معالجة وحيدة بالفالبروات الى 1:18000 في حين تصل النسبة في حال المعالجات المتعددة بمضادات الاختلاج الى 1:800. تحدث 95% من حالات السمية الكبدية خلال اول 6 أشهر من المعالجة. يقدر معدل الوفيات الناتج عن السمية الكبدية ب 1:5000 حالة.

لذا يجب المراقبة بإجراء تحليل خمائر كبد كل 2-3 أسابيع خاصة بال 6 أشهر الأولى من المعالجة مع الانتباه للأعراض اللانوعية كالإقياء والوهن. (11)

2-التهاب بنكرياس:

نادر الحدوث، يحدث عند الأطفال والبالغين على حد سواء يتظاهر بألم بطني و غثيان وإقياء، وفي حال ظهور تلك التأثيرات يتم إيقاف المعالجة والبدء بمعالجات أخرى، كونه تأثير خطير وقد يؤدي للوفاة.

3-النزف:

يحدث النزف بتطبيق الفالبروات الوريدي بسبب نقص في تعداد الصفائح او بسبب التأثير على وظيفة الالتصاق للصفائح، لذا تجرى تعداد صفائح واختبارات التخثر خاصة في حالات الخطورة لحدوث نزف مثل حالات ما قبل الاعمال الجراحية.

4-ارتفاع الامونيا:

قد يحدث فرط امونيا عرضي بشكل نادر يتظاهر بالوسن والاقياء وتبدلات الحالة الذهنية ونقص الحرارة وهنا يجب ايقاف المعالجة والبدء بتدابير خفض الامونيا، واجراء الاستقصاءات اللازمة للكشف عن اضطرابات حلقة البولة. عادة يحدث فرط امونيا عابر لا عرضي وعندها نستمر بالمعالجة مع المراقبة، وفي حال استمرار الارتفاع الامونيا توقف المعالجة الوريدية.

هناك تاثيرات جانبية أخرى كالغثيان والاقياء.

لم تثبت أي تاثيرات قلبية وعائية او تنفسية او تبدلات بالحالة الذهنية كآثر جانبي لتطبيق الفالبروات الوريدي.

سادسا: مضادات الاستطباب:

- 1-وجود مرض كبدي فعال
- 2-قصة عائلية لمرض كبدي شديد
- 3-تحسس دوائي للفالبروات
- 4-اضطرابات حلقة البولة وادواء المتقدرات
- 5-البورفيريا

9-الفتنوين:(14،22)

Phenytoin

يستخدم في تدبير الحالة الصرعية، الاختلاجات الحادة خاصة في وحدة العناية المشددة، ماعدا بالحالة الصرعية لنوب الغياب وقد يؤدي استخدامه الى زيادة الحالة الصرعية.

الآلية التأثير:

يعمل على حصار اقنية الصوديوم واقنية الكالسيوم بالجرعات العالية.

الآثار الدوائية:

الامتصاص الهضمي بطيء.
الاستقلاب كبدي
الاطراح بولي

نصف عمره الحيوي: 24 ساعة

الجرعة العلاجية: جرعة تحميل وريدية 20 مغ / كغ / جرعة
تسريب خلال نصف ساعة ضمن محلول ملحي، تسريب وريدي
بطيء مع مراقبة قلبية.

التأثيرات الجانبية:

غثيان، صداع، رجفان، رنج، عسرة حركية خاصة بالإعطاء الوريدي، طفح بما فيه ستيفن جونسون، تخلخل عظام لذا يجب اعطاء الكالسيوم وفيتامين د، ضخامة لثة، شعرانية، هبوط ضغط ولانظميات قلبية في حال التسريب الوريدي السريع.

10- الإنذار بالحالة الصرعية: (16)

Prognosis of status epileptics

نسبة الوفيات هو 5% في الحالة الصرعية عند الأطفال وتكون النسبة العظمى منها لدى المرضى العرضيين وغالبيتهم لديهم افة عصبية مهددة للحياة معروفة قبل تطور الحالة الصرعية.

معدل الوفيات لدى البالغين أكبر من الأطفال.

كما يبلغ معدل الامراضية حوالي 10-20%

ان العقابيل طويلة الأمد مثل الشلل النصفي والتأخر العقلي والمتلازمة خارج الهرمية والصرع أكثر شيوعا لدى الأطفال الأقل من عمر السنة وتعود لان هؤلاء الأطفال لديهم أسباب مرضية كامنة سابقة للمرض الحالي بشكل أكثر شيوعا من الأطفال الأكبر.

القسم العملي

القسم العملي

أولاً: مقدمة البحث:

1-الهدف من الدراسة:

إجراء مقارنة بين الفنتوين الوريدي وفالبروات الصوديوم الوريدي في علاج الحالة الصرعية عند الأطفال لإثبات فعالية وامن تطبيق فالبروات الصوديوم في تدبير الحالة الصرعية وبالتالي اعتماده في بروتوكولات تدبير الحالة الصرعية بمشفى الأطفال خاصة خارج وحدة العناية المشددة بإثبات فعاليته وعدم حدوث التأثيرات الجانبية خاصة القلبية الوعائية وذلك لمحدودية عدد الاسرة في وحدة العناية المشددة بمشفى الأطفال الجامعي.

ثانياً: طريقة ومواد الدراسة:

1-مكان ومدة الدراسة:

أجريت الدراسة بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وطبق على الحالات الصرعية في كافة اقسام المشفى منذ 2015/2/1 حتى 2016/2/1.

2-طريقة الدراسة والمواد:

مجتمع الدراسة عينة عشوائية من الأطفال المقبولين بمشفى الأطفال -لديهم حالة صرعية (اختلاج أكثر من 5د لم يتوقف عفويا)

-استبعاد الحالات التالية:

- أ-العمر اقل من شهر.
 - ب-وجود مرض كبدي فعال.
 - ج-قصة عائلية او شخصية لمرض استقلابي في حال العمر اقل من سنتين.
 - د-قصة تحسس دوائي سابق من الفنتولين والفالبروات.
- عدد الحالات 50 حالة بعد استبعاد الحالات المذكورة.
- تمت المعالجة وفق التسلسل التالي:

أولاً: تم تطبيق ديازيبام بجرعة 0,2 مغ / كغ وريدي او شرجي

بجرعة 0,5 مغ / كغ في حال عدم توفر خط وريدي

ثانياً: في حال عدم توقف الاختلاج خلال 5 دقائق اعيد إعطاء

الديازيبام بنفس الجرعة

ثالثاً: في حال عدم الاستجابة تم تطبيق فالبروات الصوديوم الوريدي

لمجموعة بشكل عشوائي وكان عددها (20) حالة بجرعة 20 مغ /كغ

/جرعة تسريب وريدي سريع مع الاستمرار بجرعة صيانة 20 –

40 مغ /كغ /يوم مقسمة على جرعتين.

وللمجموعة الثانية وكان عددها (30) حالة تم تطبيق فنتولين وريدي

بجرعة 20 مغ / كغ /جرعة خلال ثلث ساعة مع الاستمرار بجرعة

صيانة 5 مغ/كغ / يوم مقسمة على جرعتين.

في حال عدم الاستجابة للدواء المطبق يتم تطبيق الدواء الثاني ويضم

الطفل للمجموعة الثانية.

وذلك وفق بروتوكول تدبير الحالة الصرعية المعتمد بمشفى الأطفال.

تم اجراء استجواب سريع لجميع الحالات وفق استبيان، وكذلك تم سحب عينات للاستقصائيات واجراء تحاليل مخبرية تتضمن (تعداد بيض، خضاب، صفيحات، شوارد، سكر، كالسيوم، بولة، كرياتين، خمائر كبد).
تم تحليل البيانات كالتالي:

أولاً: -دراسة الحالة الصرعية:-

- 1-تحديد الجنس والفئة العمرية الاشيع
- 2-نمط الاختلاج المسيطر الاشيع
- 3-السبب الاشيع لحدوث الحالة الصرعية بدراستنا

ثانياً: -دراسة الاستجابة والفعالية:-

- 1-تحديد الاستجابة البدئية لكلا الدوائين (هل تمت الاستجابة أم لا)
- 2-حساب زمن توقف الاختلاج بالدقيقة منذ بدء التطبيق
- 3-مراقبة عودة الاختلاج خلال 12 ساعة من المراقبة
- 4-تحديد زمن الاستشفاء بالأيام لجميع الحالات

ثالثاً: -دراسة التأثيرات الجانبية:-

- 1-مراقبة وتحديد زمن العودة للوعي بالساعات للحالات.

- 2-مراقبة التأثيرات القلبية الوعائية بتسجيل معدل ضربات القلب و اجراء تخطيط قلب ومراقبة الضغط الشرياني بأخذ قيمة قاعدية بالدقيقة 0 ثم اخذ قيمة كل ربع ساعة لمدة ساعة.
- 3-مراقبة التأثيرات التنفسية بتسجيل عدد مرات التنفس والأكسجة بأخذ قيمة قاعدية بالدقيقة 0 ثم اخذ قيمة كل ربع ساعة لمدة ساعة.
- 4-مراقبة التأثيرات الكبدية بأخذ قيمة لخمائر الكبد قبل وبعد التطبيق خلال 24 ساعة.
- 5-تسجيل أي تأثيرات جانبية أخرى ملاحظة اثناء التطبيق.

رابعاً-تم تحديد الدواء الفموي الذي خرج عليه الطفل.

و اجراء تخطيط دماغ كهربائي،وتصوير دماغي،والاستقصاءات اللازمة لكشف السبب المستبطن للحالة الصرعية .

وجمع البيانات وتحليلها تحليل احصائي والتعبير عنها بقيم وسطية ونسب مئوية وحساب ال

P value

باختبار ويلكيسون واختبار تي المرتبط.

تمت المقارنة مع دراسة عالمية هندية اجراها الدكتور اغاروال وفريقه عام 2011 وتم نشرها بمجلة
Pediatric Neurology journal Elsevier .

استبيان خاص بتقييم طفل لديه حالة صرعية

الاسم : العمر : الجنس :

القصة الحالية: نمط الاختلاج :

سوابق معالجة دوائية بمضادات اختلاج: قصة رض:

تطور روحي حركي : ظروف الحمل والولادة :

قصة مرض كبدي ، كلوي ، استقلابي : سوابق مرضية اخرى :

قصة عائلية لمرض استقلابي أو عصبي : تحسس دوائي:

قبل التطبيق تسجيل المراقبات التالية : (الدقيقة صفر)

الضغط الشرياني	معدل ضربات القلب	الاضطرابات التنفسية	الأكسجة

اجراء التحاليل المخبرية التالية :

Ca	Glu	GPT	crea	Urea	K	Na	Plt	Hb	WBC

المراقبات اثناء التطبيق وبعده خلال 24 ساعة :

الزمن / المراقبات	15د	30د	45د	1سا	3سا	6سا	9سا	12سا
BP								
HR								
RR								
SO2								
الوعي								
الاختلاج								
تخطيط قلب								
أخرى								

GPT

تحليل مخبرية بعد التطبيق

تخطيط الدماغ الكهربائي :

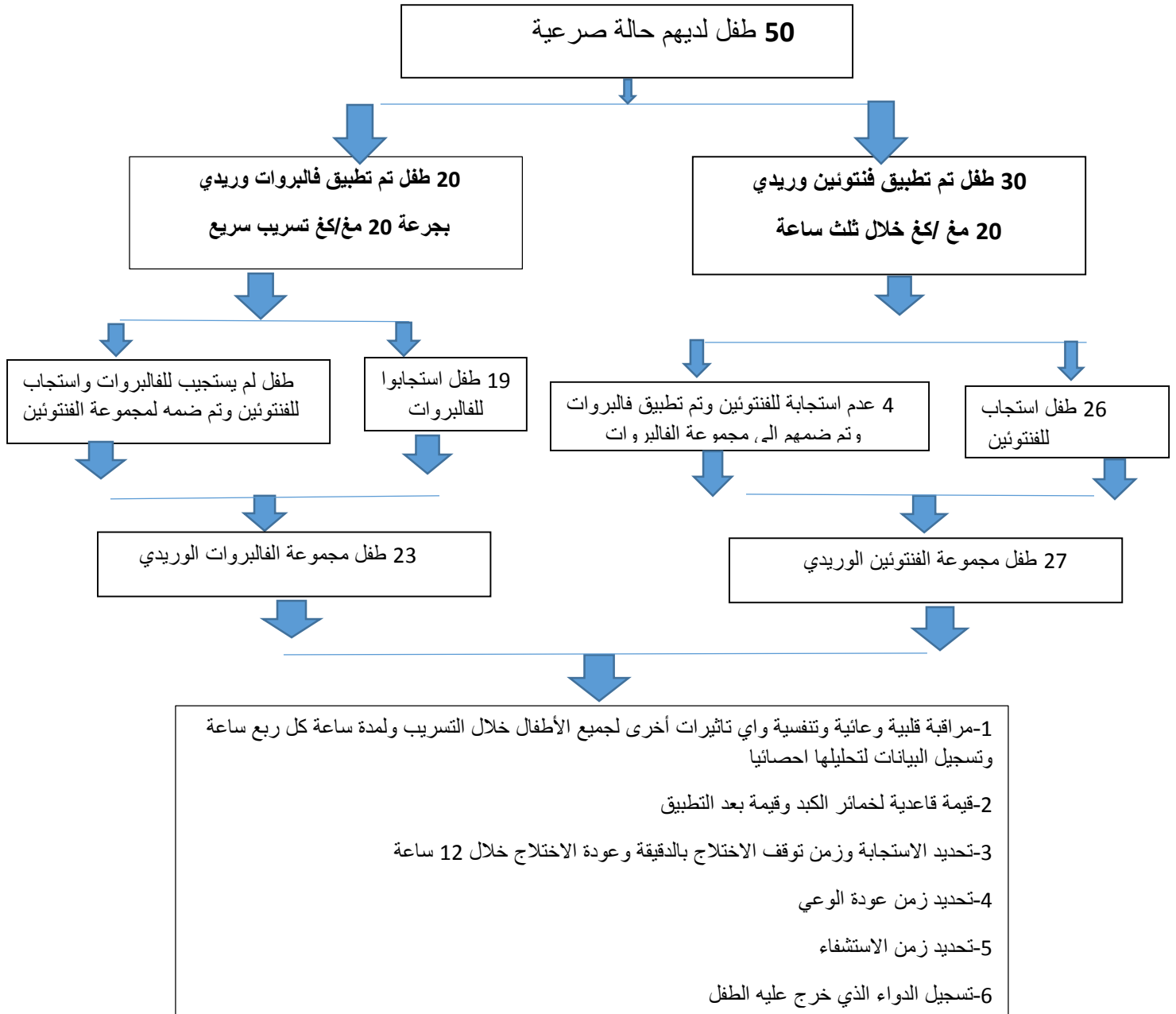
التصوير الدماغى:

التشخيص النهائى :

مضاد الاختلاج الذى خرج عليه الطفل:

زمن الاستشفاء:

ثالثا: النتائج:



مخطط الدراسة العملية

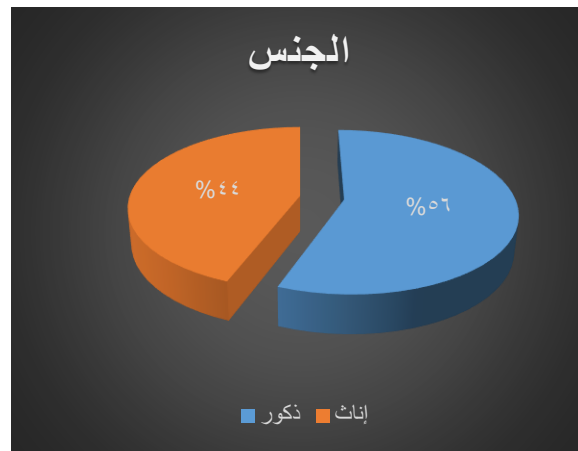
أولاً: دراسة الحالة الصرعية:

1-توزيع الحالات حسب الجنس:

تضمنت الدراسة 50 طفل لديهم حالة صرعية وكان توزيع الحالات فيها بمعدل 56% ذكور مقابل 44% إناث، كما هو مبين بالجدول والمخطط أدناه.

	العدد	النسبة المئوية
ذكور	28	56%
إناث	22	44%

جدول رقم 1-توزيع الحالات حسب الجنس.



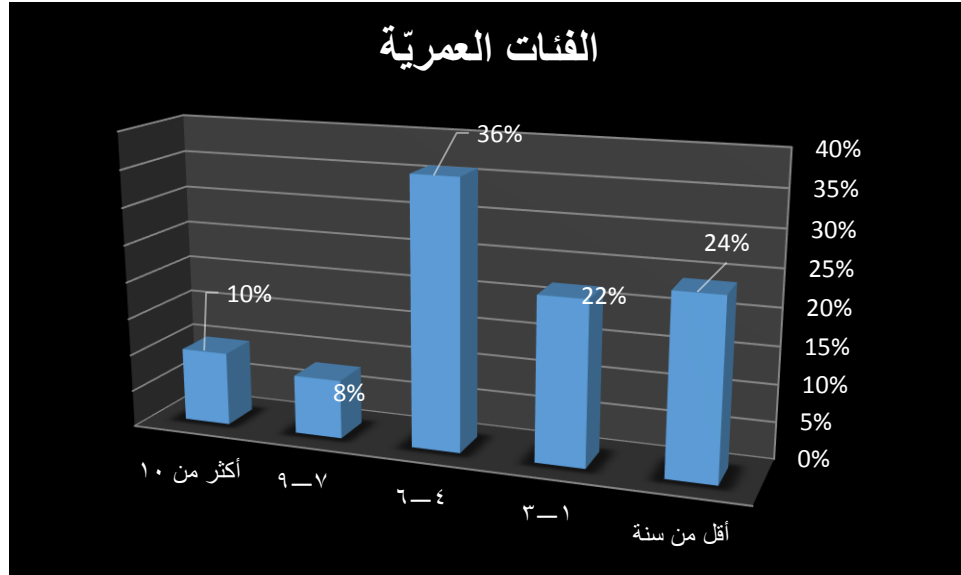
مخطط رقم 1-توزيع الحالات حسب الجنس.

2-توزيع الحالات حسب الفئات العمرية:

في دراستنا تم تقسيم الأطفال المصابين بالحالة الصرعية الى فئات عمرية لتحديد الفئة العمرية الأكثر عرضة للإصابة بالحالة الصرعية. تم توضيح النتائج ضمن الجدول والمخطط التالي:

العمر بالسنوات	العدد	النسبة المئوية
أقل من سنة	12	24%
3—1	11	22%
6—4	18	36%
9—7	4	8%
أكثر من 10	5	10%

جدول رقم 2-توزيع الحالات حسب الفئات العمرية.



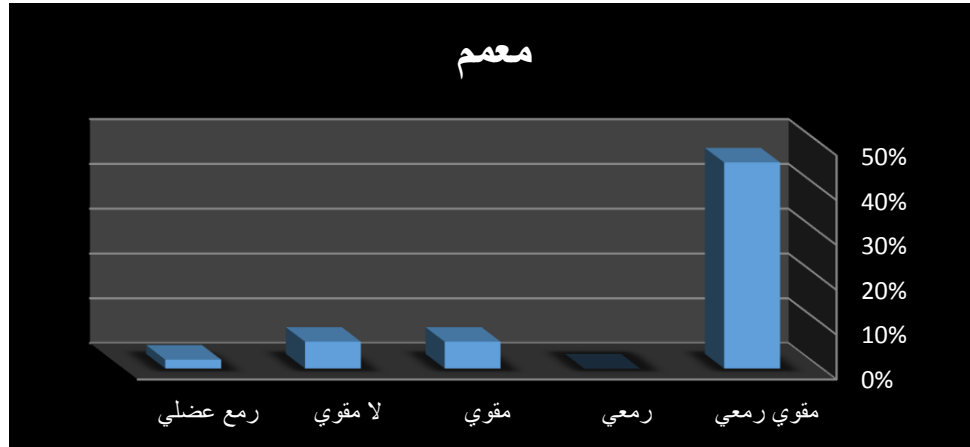
مخطط رقم 2-توزيع الحالات حسب الفئات العمرية

3-دراسة نمط الاختلاج بالحالات الصرعية المدروسة:

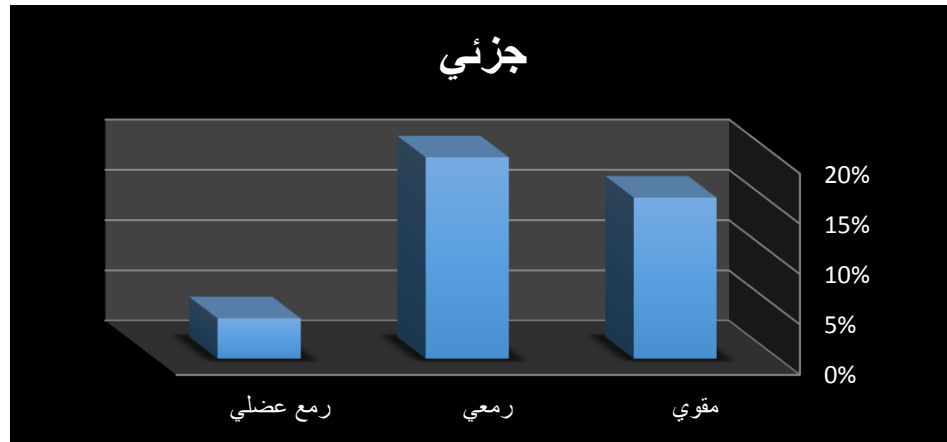
تم تحديد نمط الاختلاج لكل حالة من الحالات وصنفت ضمن الجدول والمخطط التالي:

النسبة المئوية		العدد			
%60	%46	30	23	مقوي رمعي	معمم
	%0		0	رمعي	
	%6		3	مقوي	
	%6		3	لا مقوي	
	%2		1	رمع عضلي	
%40	%16	20	8	مقوي	جزئي
	%20		10	رمعي	
	%4		2	رمع عضلي	

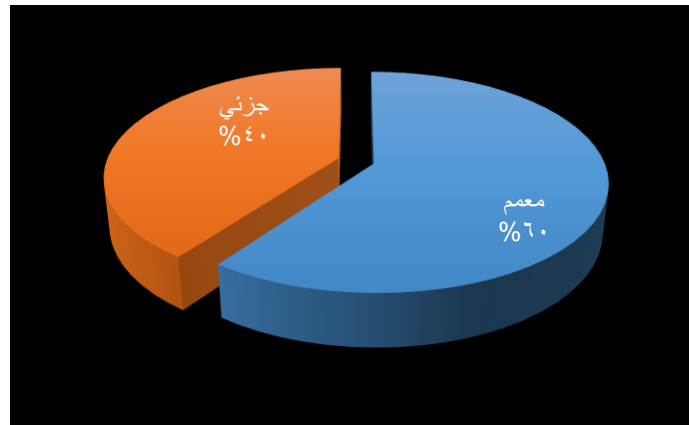
الجدول رقم 3-نمط الاختلاج بالحالات الصرعية المدروسة.



مخطط رقم 3 -توزيع الحالات الصرعية المعممة حسب نمط الاختلاج.



مخطط رقم 4- توزيع الحالات الصرعية الجزئية حسب نمط الاختلاج.



مخطط رقم 5- توزيع الحالات الصرعية حسب نمط الاختلاج (جزئي-معجم)

4- توزيع الحالات الصرعية حسب العامل المسبب:

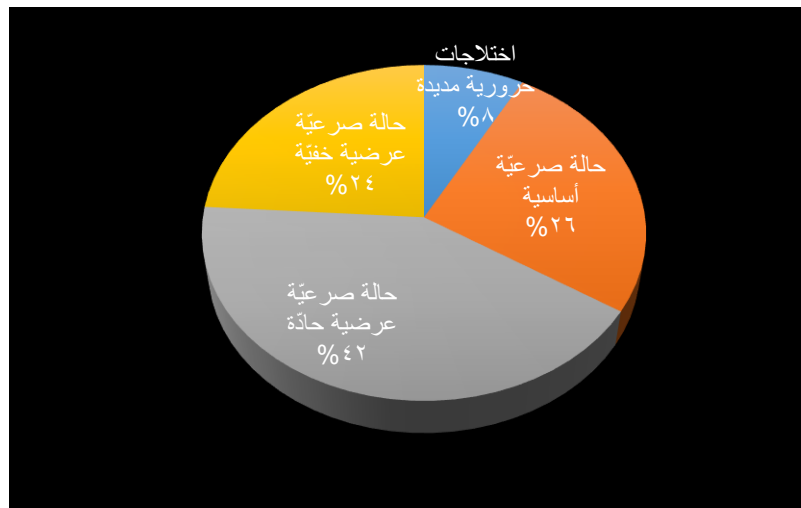
تم تحديد العامل المسبب للحالة الصرعية لجميع الحالات بإجراء الاستقصاءات اللازمة تم التوضيح بالجدول والمخطط ادناه:

النسبة المئوية	العدد	
8%	4	اختلاجات حرورية مديدة
26%	13	حالة صرعية أساسية
66%	33	حالة صرعية عرضية

جدول رقم 4-توزيع الحالات حسب العامل المسبب.

النسبة المئوية	العدد		
63.6%	21	حادّة	حالة صرعية عرضية
36.4%	12	خفية	

جدول رقم 5-توزيع الحالة الصرعية العرضية الى حادة او خفية



مخطط رقم 6-توزيع الحالات حسب العامل المسبب.

مقارنة الصفات السريرية للمجموعات المدروسة:

فالبروات (23)		فنتونيين (27)					
4.6 (3.1±)		3.5 (2.8±)		العمر (بالسنة)			
14	60.9%	14	51.9%	ذكور	الجنس		
9	39.1%	13	48.1%	إناث			
35.4 (29.9±)		26.8 (15.1±)		مدة الاختلاج (بالدقيقة) (منذ البدء حتى الوصول للمشفى)			
13	56.5%	10	37%	مقوي رمعي	معمم	الاختلاج	
0	0%	0	0%	رمعي			
0	0%	3	11.1%	مقوي			
1	4.4%	2	7.4%	لا مقوي			
0	0%	1	3.7%	رمع عضلي			
5	21.7%	3	11.1%	مقوي	جزئي		
3	13%	7	26%	رمعي			
1	4.4%	1	3.7%	رمع عضلي			
4	17.4%	0	0%	اختلاجات حرورية مديدة	العامل المسبب		
6	26.1%	7	25.9%	حالة صرعية أساسية			
6	26.1%	15	55.6%	حالة صرعية عرضية حادة			
7	30.4%	5	18.5%	حالة صرعية عرضية خفية			

جدول رقم 6- مقارنة بين الصفات السريرية للمجموعتين

ثانياً: دراسة الاستجابة والفعالية:

١-دراسة الاستجابة البدئية للفالبروات الوريدي والفتنوين الوريدي:

في دراستنا على 50 طفل مقبولين بحالة صرعية تم تطبيق الفالبروات الوريدي ل 20 طفل والفتنوين الوريدي ل 30 طفل وتسجيل الحالات المستجيبة على التسريب وفي حال عدم الاستجابة تم ضم الحالة للمجموعة الثانية.

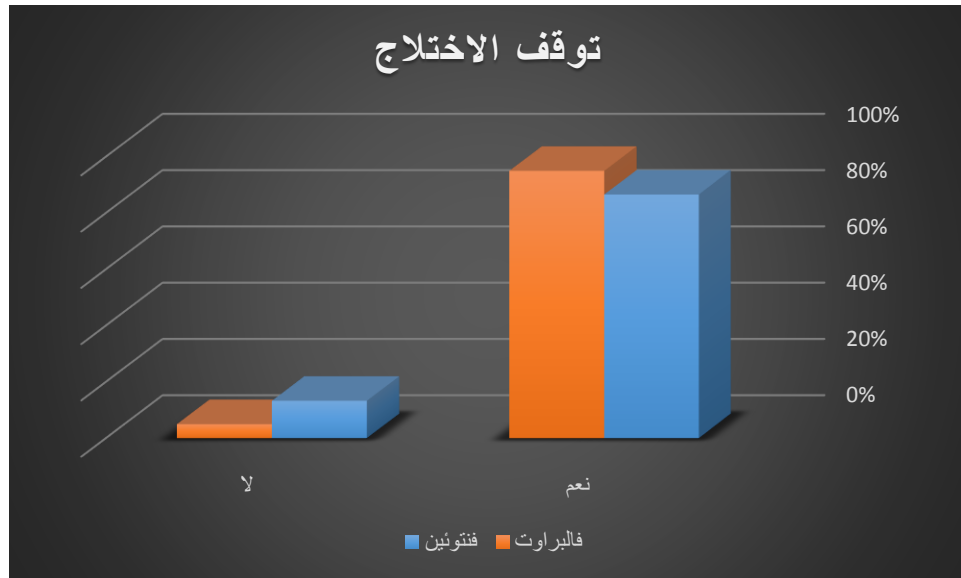
في المجموعة الأولى وعددها 30 طفل تم تطبيق الفتنوين الوريدي استجاب منهم 26 ولم يستجب 4 حالات تم ضمها للمجموعة الثانية حيث استجابت تلك الحالات للفالبروات الوريدي.

في المجموعة الثانية وعددها 20 طفل تم تطبيق الفالبروات الوريدي استجاب منهم 19 طفل ولم تستجيب حالة واحدة تم ضمها للمجموعة الأولى حيث استجابت لتسريب الفتنوين الوريدي.

كما هو موضح بالجدول والمخطط:

P-Value	فالبروات		فتنوين		الاستجابة البدئية
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	توقف الاختلاج
	%95	19	%86.6	26	نعم
	%5	1	%13.3	4	لا
P=0.33	%95.8		%87		الفعالية

جدول رقم 7: مقارنة الاستجابة البدئية بين المجموعتين.



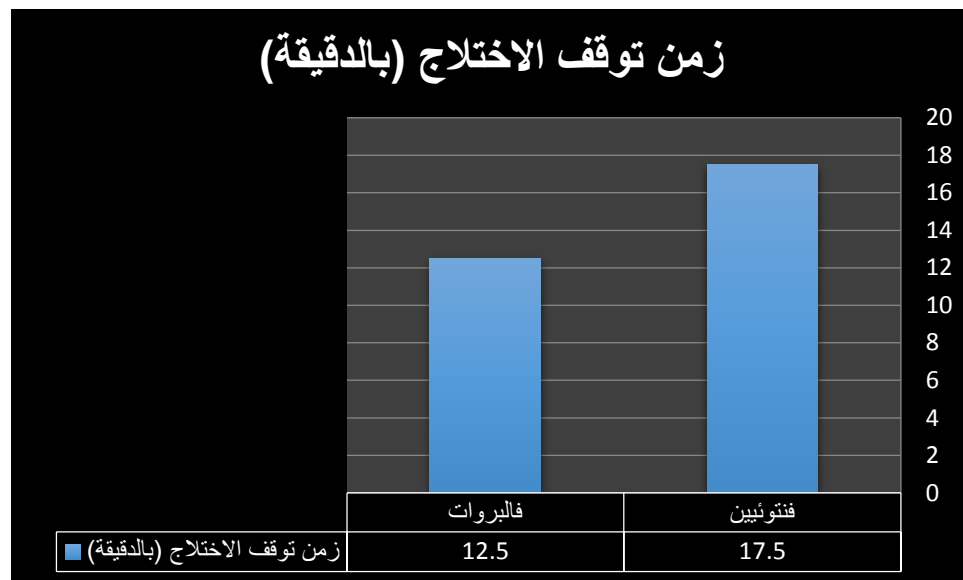
مخطط 7: مقارنة الاستجابة البدئية بين المجموعتين.

2-دراسة مقارنة زمن توقف الاختلاج بالدقيقة بين المجموعتين منذ بدء التطبيق:

بحساب زمن توقف الاختلاج بالدقيقة لكلا المجموعتين منذ بدء تطبيق المعالجة وحتى توقف الاختلاج تبين ما يلي:

P-Value	فالبروات	فنتونين	زمن توقف الاختلاج (بالدقيقة)
P=0.002 <0.05	12.5 (5.9)	17.5 (6.9)	

جدول رقم 8: مقارنة زمن توقف الاختلاج بالدقيقة بين المجموعتين.



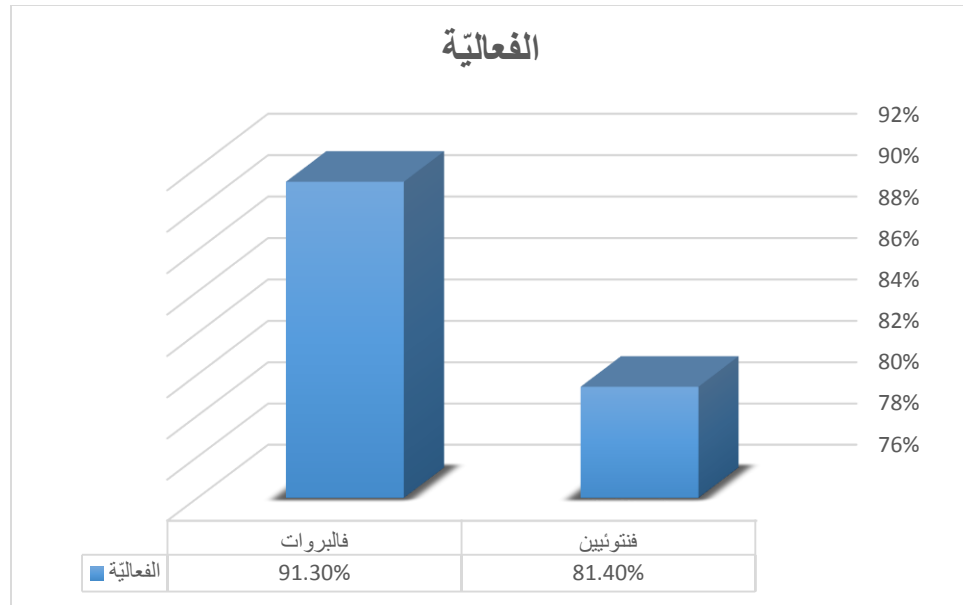
مخطط رقم 8: مقارنة زمن توقف الاختلاج بالدقيقة بين المجموعتين.

3-دراسة مقارنة للاستجابة بمراقبة عودة الاختلاج خلال 12 ساعة:

ضمن دراسة الفعالية للمجموعتين المدروستين بالإضافة للاستجابة البدئية وزمن توقف الاختلاج تمت مراقبة عودة الاختلاج خلال 12 ساعة لجميع الحالات وحلت احصائيا كما هو مبين بالجدول والمخطط التالي:

P-Value	فالبروات 23		فنتوين 27		الاختلاج
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	عودة الاختلاج خلال 12 ساعة
	%8.9	2	%18.5	5	نعم
	%91.3	21	%81.4	22	لا
P=0.022	%91.3		%81.4		الفعالية

جدول رقم 9-مقارنة فعالية المعالجة بالفنتوين والفالبروات خلال 12 ساعة.



مخطط رقم 9: مقارنة فعالية المعالجة بالفنتونيين والفالبروات خلال 12 ساعة بالنسبة المئوية.

ج-دراسة مقارنة زمن الاستشفاء بين المجموعتين بالأيام:

تم تحديد زمن الاستشفاء لدى جميع الحالات المدروسة ضمن المجموعتين وذلك ضمن دراسة الفعالية، كما هو مبين بالجدول:

P-Value	فالبروات	فنتونيين	
P=0.092	(8)13	(7.7)16.7	زمن الاستشفاء (باليوم)

الجدول رقم 10: مقارنة زمن الاستشفاء بين المجموعتين بالأيام.

ثالثاً: دراسة التأثيرات الجانبية:

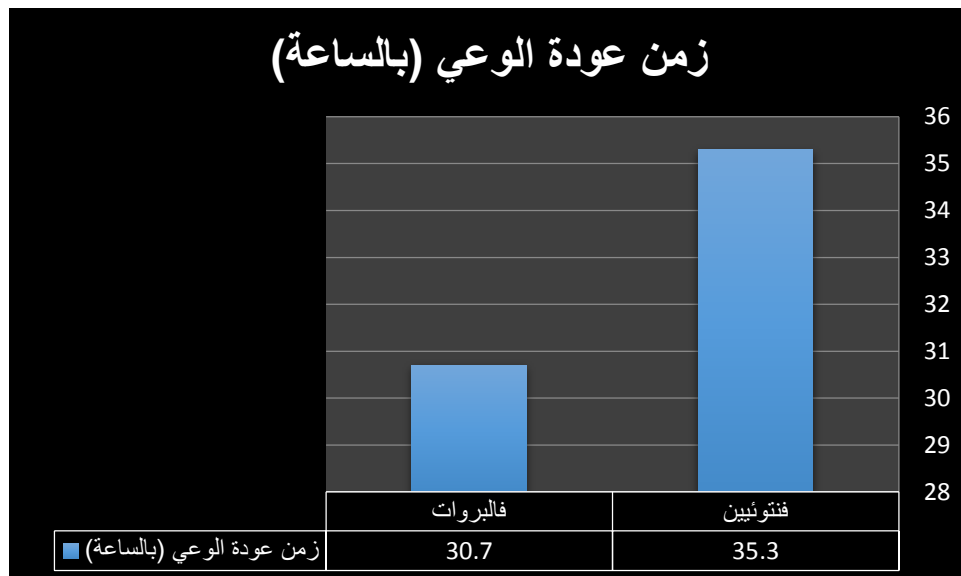
المقارنة التأثير على الوعي بمقارنة زمن عودة الوعي بالساعات بين المجموعتين:

تضمنت دراسة الحالات تحديد زمن عودة الوعي بالساعات لكلا المجموعتين.

تم التفصيل بالقيم ضمن الجدول والمخطط التاليين:

P-Value	فالبروات	فنتونيين	زمن عودة الوعي (بالساعة)
P=0.446	(6.5) 30.7	(6.7) 35.3	

جدول رقم 11: مقارنة زمن عودة الوعي بالساعات بين المجموعتين.



مخطط رقم 11: مقارنة زمن عودة الوعي بالساعات بين المجموعتين.

2-مقارنة التأثيرات القلبية بين المجموعتين:

1-دراسة تبدلات النبض خلال تطبيق الفنتونين والفالبروات وذلك لمدة ساعة:

وذلك بمراقبة جميع الحالات خلال التسريب وبعده كل ربع ساعة لمدة ساعة وتسجيل قيم ضربات القلب وعبر عنها بقيم وسطية بالدقيقة 0 والدقيقة 15 والدقيقة 30 والدقيقة 45 الدقيقة 60 كما هو مبين بالجدول ادناه:

HR	فنتونين (27)	فالبروات (23)	P-Value
عند الدقيقة 0	(17.5±)122.7	(18.1±)116.6	0.190
عند الدقيقة 15	(19.9±)122.6	(15.3±)114	0.087
عند الدقيقة 30	(15.5±)120.8	(14±)112.1	0.057
عند الدقيقة 45	(18.7±)119.1	(13.2±)112.1	0.091
عند الدقيقة 60	(26.9±)112	(13.3±)112.5	0.566

جدول رقم 12: مقارنة تبدلات النبض

2-دراسة حدوث اللانظميات القلبية بكلا المجموعتين:

وضمن دراسة التأثيرات القلبية تمت مراقبة تخطيط القلب لجميع الحالات خلال تسريب الفنتونين والفالبروات الوريدي. تم التعبير عن الحالات بنسب مئوية وأعداد ضمن الجدول التالي:

اللانظميات القلبية	الفنتونين (27)	الفالبروات (23)	
نعم	2	0	0%
لا	25	23	100 %

جدول رقم 13: مقارنة حدوث اللانظميات القلبية اثناء تطبيق الفنتونين والفالبروات.

3-مقارنة التبدلات الوعائية: مقارنة تبدلات الضغط الشرياني اثناء تطبيق الفالبروات والفتنوين لمدة ساعة:

بدراستنا لتبدلات الضغط خلال التسريب الوريدي للفتنوين والفالبروات وبعده لمدة ساعة وذلك بأخذ قيم الضغط الشرياني كل ربع ساعة خلال ساعة كما هو مبين بالجدول التالي:

P-Value	فالبروات (23)	فتنوين (27)	BB
0.772	5/10	5/10	عند الدقيقة 0
0.711	5.7/9.9	5/10	عند الدقيقة 15
0.823	5.8/10	5.5/9.9	عند الدقيقة 30
0.807	5.9/10	5.5/9.9	عند الدقيقة 45
0.308	6/10	5.3/9.6	عند الدقيقة 60

جدول رقم 14: مقارنة تبدلات الضغط الشرياني اثناء تطبيق الفالبروات والفتنوين.

4-مقارنة التبدلات التنفسية والتأثير على الاكسجة اثناء تطبيق الفتنوين والفالبروات خلال ساعة:

بالمراقبة للمجموعتين كما ذكر سابقا، وكما هو موضح بالجدول التالي:

P-Value	فالبروات (23)	فتنوين (27)	RR
0.312	(6.2±)22.7	(7.7±)24.6	عند الدقيقة 0
0.662	(7.9±)24.5	(7.5±)25.4	عند الدقيقة 15
0.511	(7±)23.7	(7±)24.7	عند الدقيقة 30
0.707	(7.2±)24.4	(7.2±)24.1	عند الدقيقة 45
0.873	(6.7±)24	(8.2±)23.8	عند الدقيقة 60

جدول رقم 15: مقارنة تبدلات عدد مرات التنفس بين الفتنوين والفالبروات

P-Value	فالبروات (23)	فنتونيين (27)	SO2
0.102	(10.3±)93	(2.4±)96.2	عند الدقيقة 0
0.059	(5.4±)94.6	(1.7±)96.9	عند الدقيقة 15
0.063	(5.4±)94.5	(1.4±)96.7	عند الدقيقة 30
0.132	(5.2±)94.8	(1.4±)96.8	عند الدقيقة 45
0.412	(4.5±)95.2	(18.6±)93.1	عند الدقيقة 60

جدول رقم 16: مقارنة التبدلات على الاكسجة بكلا المجموعتين.

5: مقارنة التبدلات في خمائر الكبد قبل وبعد التطبيق بكلا المجموعتين:

بكلا المجموعتين تم اخذ قيمة قاعدية وقيمة بعد التطبيق خلال 24 ساعة للمجموعتين وعبر عنها بقيم وسطية:

فالبروات (23)	فنتونيين (27)	GPT
(2±)28.3	(7±)51.7	قبل المعالجة
(1.7±)26.2	(8.9±)51.6	بعد المعالجة
P=0.379	P=0.896	P-Value

جدول رقم 17: مقارنة تبدلات خمائر الكبد قبل وبعد التطبيق بين الفالبروات والفنتونيين.

6-مقارنة التأثيرات الجانبية عند تطبيق الفالبروات والفتنوين:

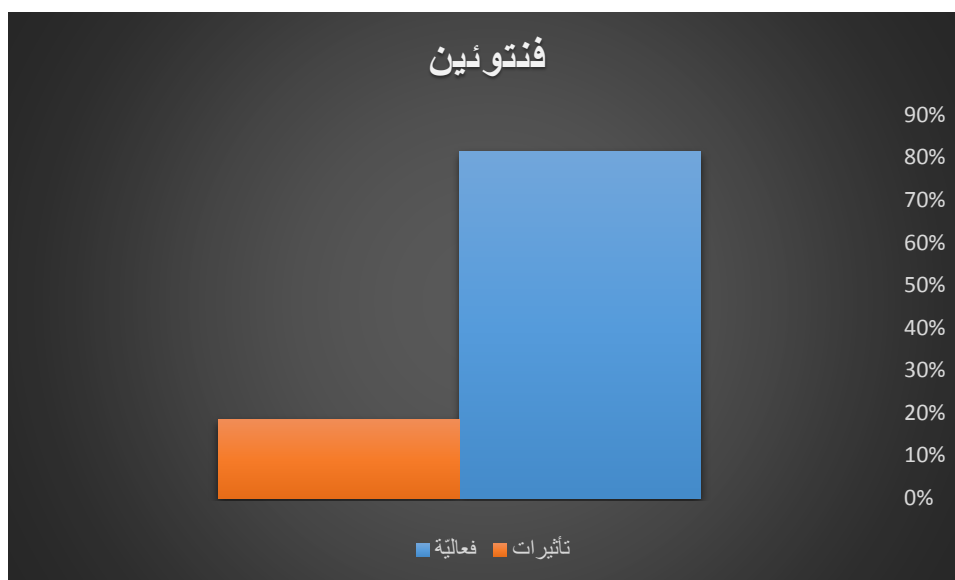
في هذه الدراسة قمنا بجمع جميع التأثيرات الجانبية اثناء التطبيق لكلا الدوائين وذلك للمقارنة.

تم التعبير عن ذلك بالجدول التالي:

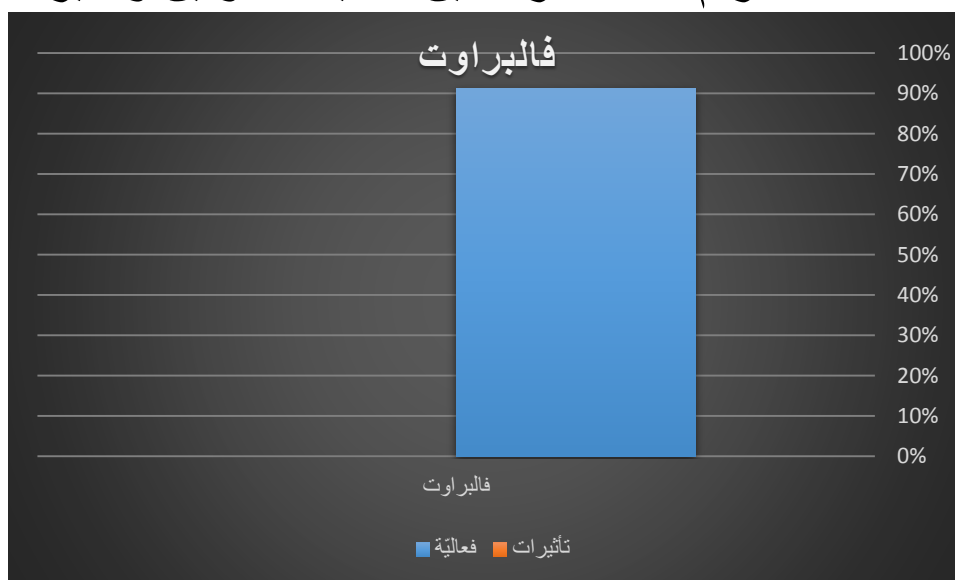
التأثيرات الجانبية		الفتنوين (27)		الفالبروات (23)	
العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
قلبية	2	7.5%	0	0%	
وعائية	0	0%	0	0%	
عصبية	0	0%	0	0%	
تنفسية	0	0%	0	0%	
كبديّة	0	0%	0	0%	
طفح تحسسي	1	3.7%	0	0%	
الكلي	3	11.1%	0	0%	

جدول رقم 18: مقارنة التأثيرات الجانبية لكلا الدوائين.

7-مقارنة بين الفعالية والتأثيرات الجانبية للفالبروات والفتنوين:



مخطط رقم 11: مقارنة بين فعالية الفنتوين وتأثيراته الجانبية.



مخطط رقم 12: مقارنة بين فعالية الفالبروات وتأثيراته الجانبية.

10-الدواء الذي خرج عليه الطفل بكلا المجموعتين:

تم تحديد الدواء الذي خرج عليه الطفل بالمجموعتين كما هو مبين بالجدول:

فالتبروات (23)		فتتوين (27)		
%0	0	%25.9	7	فتتوين
%91,3	21	%18.5	5	فالتبروات
%8.6	2	%55.5	15	أأوية أخرى

أأول رقم 19: الدواء الذي أأرأ عليه الطفل بكلا المجموعتين

رابعاً: المناقشة والتحليل والمقارنة مع الدراسة العالمية:

تمت الدراسة على 50 طفل مقبولين بمشفاً بحالة صرعية حيث طبق ل 30 طفل منهم فنتوئين وريدي ول 20 منهم فالبروات وريدي، قمنا بدراسة الحالة الصرعية وتمت المقارنة بين المجموعتين من حيث الفعالية والتأثيرات الجانبية وتحديد الدواء الذي خرج عليه الطفل وتبين من الدراسة ما يلي:

أولاً: دراسة الحالة الصرعية:

بدراستنا للمجموعة المؤلفة من 50 حالة لوحظ ما يلي:

- هناك رجحان لحدوث الحالة الصرعية عند الذكور بنسبة 56% أكثر من الإناث بنسبة 44%.

-الفئة العمرية الأشيع لحدوث الحالة الصرعية هي الفئة بين عمر 4-6 سنوات بنسبة 36%.

-نمط الاختلاج الأشيع بالحالة الصرعية هو المقوي الرمعي المعمم.

-السبب الأشيع لحدوث الحالة الصرعية هو الاختلاجات الحادة العرضية 42% من الحالات.

ثانياً: مقارنة الفعالية والاستجابة بين الفالبروات الوريدي والفتنوين الوريدي:

بدراسة الفعالية للمجموعتين المدروستين تم تحديد ما يلي:

1-الاستجابة البدئية بتوقف الاختلاج لكلا المجموعتين:

كانت الاستجابة بمجموعة الفتنوين 87%، وكانت الفعالية بمجموعة الفالبروات 95.8%

0.05<0.3 P value بالتالي لا يوجد فرق بالاستجابة البدئية للمجموعتين

بالمقارنة مع الدراسة الهندية لاغراول 2011 كانت فعالية الفتنوين 93% والفالبروات 97%.

0.05< 0.34 P value، اي ان نتائج دراستنا موافقة للدراسة العالمية.

2-زمن توقف الاختلاج بالدقيقة لكلا المجموعتين منذ بدء تطبيق المعالجة:

في المجموعة الأولى حيث تم تطبيق الفتنوين الوريدي كان زمن توقف الاختلاج بالدقيقة كقيمة وسطية للحالات ب 6.9 ± 17.5 دقيقة

وفي المجموعة الثانية والتي طبق فيها الفالبروات الوريدي قدر زمن توقف الاختلاج كقيمة وسطية 5.9 ± 12.5 دقيقة

تم حساب P value **P=0.002**. وهي قيمة هامة احصائيا

بالتالي زمن توقف الاختلاج عند تطبيق الفالبروات الوريدي كان أقصر منه عند تطبيق الفتنوين.

3- عودة الاختلاج خلال 12 ساعة:

كان اعلى بمجموعة الفنتونين 5 حالات (18.5%) بالمقارنة مع الفالبروات 2 حالة (8.9%) وبالتالي كانت فعالية الفالبروات الوريدي أفضل من الفنتونين الوريدي بدراستنا.

$$0.022 = P \text{ Value}$$

وبالمقارنة مع الدراسة العالمية الهندية التي أجرتها اغراول 2011 كانت النتيجة عدم وجود فرق بالفعالية بين الدواءين.

$$0.23 = P \text{ Value}$$

4- زمن الاستشفاء:

لا يوجد فارق هام بين المجموعتين

$$0.09 = P \text{ Value}$$

ثالثا: مقارنة التأثيرات الجانبية:

1- بدراسة زمن العودة للوعي لم يكن هناك فارق هام احصائيا بين المجموعتين

$$0.44 = P \text{ Value}$$

بالمقارنة مع الدراسة الهندية 2011 كانت نتائجنا مشابهة للدراسة

$$0.36 = P \text{ Value}$$

2-دراسة التأثيرات القلبية:

1-تبدلات ضربات القلب:

لا يوجد فارق هام بين المجموعتين وهذا موافق للدراسة العالمية الهندية 2011

2-حدوث اللانظميات قلبية:

لوحظ اثناء تسريب الفتوئين الوريدي حدوث لانظميات قلبية لدى حالتين أحدها حصار قلبي مع استمرار الاختلاج حيث تم إيقاف الفتوئين والبدء بالفالبروات الوريدي وتوقفت الاختلاجات وخرج الطفل على الفالبروات الفموي، والأخرى خوارج انقباض وتم إيقاف الفتوئين والاستمرار بالفالبروات بالرغم من توقف الاختلاج على الفتوئين، في حين لم تحدث أي تأثيرات قلبية بالنظم عند تطبيق الفالبروات الوريدي لأي من الحالات.

3-مقارنة التأثيرات الوعائية:

بالمراقبة لوحظ عدم حدوث تبدلات بالضغط الشرياني بكلا المجموعتين. بالمقارنة مع الدراسة الهندية كانت نفس النتيجة.

4-مقارنة التأثيرات التنفسية:

كانت معدومة بالمجموعتين من حيث الأكسجة وعدد مرات التنفس بالدقيقة وهو موافق للنتائج بالدراسة الهندية لاغراول 2011.

5-مقارنة التأثيرات على خمائر الكبد:

قبل وبعد التطبيق خلال 24 ساعة كانت غير هامة بالمجموعتين.

بالمحصلة حدثت تأثيرات جانبية بتطبيق الفنتوين الوريدي لدى 3 حالات (2 قلبية، 1 طفح تحسسي) بنسبة 11.1 % ولم تحدث أي تأثيرات جانبية اثناء تطبيق الفالبروات الوريدي وذلك وفق الشروط التي تم تطبيقها على العينة باستبعاد الأطفال الأقل من عمر شهر، والأطفال الذين لديهم مرض كبدي فعال، والأطفال اقل من عمر سنتين في حال قصة عائلية او شخصية لمرض استقلابي.

رابعاً: مقارنة الدواء الذي خرج عليه الطفل :

في مجموعة الفالبروات على فالبروات فموي بنسبة 91.3% بينما في مجموعة الفنتوين تم تخريج الأطفال على فنتوين فموي بنسبة 25.9% وعلى فالبروات فموي بنسبة 18.5 % وذلك لأسباب عديدة منها عودة الاختلاج او التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة لدى الاناث كالشعرانية وضخامة اللثة والتأثيرات الأخرى للاستخدام المديد للفنتوين الفموي بالإضافة لسوء الامتصاص الهضمي والوصول للمستوى المصلي العلاجي.

خامسا: التوصيات:

-بما ان الحالة الصرعية حالة إسعافية تتطلب تدخل ومعالجة دوائية سريعة لخفض نسبة المراضة والوفيات وتحسين الإنذار.

-يوصى باستخدام الفالبروات الصوديوم كمعالجة للحالة الصرعية ويمكن استخدامه كبديل للفتنوين خاصة خارج وحدة العناية المشددة وعند مرضى الآفات القلبية الوعائية.

-الفالبروات الوريدي أكثر فعالية واكل تأثيرات جانبية مع الانتباه الى مضادات الاستطباب والتي تم استبعادها من الدراسة ولكنه أكثر تكلفة بالمقارنة مع الفنتنوين الوريدي واكل توفر.

-نتمنى توفير الفالبروات الوريدي بمشفى الأطفال الجامعي، وتأمينه كعلاج اسعافي بمشفى الأطفال للحالة الصرعية نظرا لفعاليته وقلة تأثيراته الجانبية.

المراجع

- 1-**Aicardi**, Disease of the nervous system in childhood, 2nd edition, 1998, status epilepticus, p 599,600.
- 2- Anuradha Rai MDa, Anju Aggarwal MDa, Hema Mittal MDa, Sangeeta Sharma , **Comparative Efficacy and Safety of Intravenous Valproate and Phenytoin in children** , Janakpuri; New Delhi, India journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnu
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.07.007 2012.
- 3-Chitsaz A, Mehvari J, Salari M, Gholami F, Najafi MR. **A comparative assessment the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytion in the treatment of status epilepticus**. Int J Prev Med 2013; Suppl 2: S216-21.
- 4- Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. **Treatment of status epilepticus**: a survey of neurologists. J Neurol Sci. 2003; 211(1–2):37–41. [PubMed: 12767495].
- 5- Czapinski P, Terezynski A. **Intravenous valproic acid administration in status epilepticus**. Neurol Neurochirug Polaska 1998; 32:11—22.
- 6-**Edward M, Brett** pediatric neurology, third edition, 1997, USA, p697.

7- Fallah R, Yadegari Y, Salmani Nodushan M. **Efficacy and Safety of Intravenous Sodium Valproate in Convulsive Status Epilepticus in Children** in Shahid Sadoughi Hospital. Iran. J. Child. Neurol 2012; 6(2):39-44.

8-Frank W .Drislane, Types of Status epilepticus, 2005.

9-Gerald, m, fenichel, **clinical Pediatric neurology**, 6th edition, 2009, paroxysmal Disorders, P 43, 44.

10-Keith Howard ,leannecriltnd,Rob Smith ,**clinical practice guidelines in infants and children ,acute management of seizures**,2nd edition ,2009,p10 .

11- Kenneth F.**Swaiman**,MD,Stephen ashwal,MD,Pediatric Neurology Principle and Practice,1999 third ed,USA,Status epilepticus,P683,685,687.

12-kliengman, Berhman, Jenson, **Nelson Textbook of pediatrics**, 18th edition, USA, 2008, p58, 59.

13-Lewena S, Pennington V, Acworth J, et al: **Emergency management of pediatric convulsive status epilepticus** a multicenter studies of 542 patients Pediatr Emerg Care 25:83-87, 2009.

14- Lippincott Williams and Wilkins, **Lippincott**, s Illustrated Reviews: Pharmacology, 2006, Drugs used to treat epilepsy, P176.

15-Marla J. Friedman, DOa,T, Ghazala Q. Sharieff, MD, **Seizures in Children**, Children's Hospital and Health Center, University of California ,USA, 2006 Elsevier, doi:10.1016/j.pcl.2005.09.01

16-Maytal J,Shinnar S,MosheSI,Avrez ,**Low morbidity and mortality of status epilepticus in children** ,Pediatrics 1989,83:331-332.

17- Nicholas S. Abend, MD, Ana M. Gutierrez-Colina, BA, and Dennis J. Dlugos, MD, MSCE, **Medical Treatment of Pediatric Status Epilepticus**, Semin Pediatr Neurol 17:169-175 © 2010 Elsevier Inc.

18- Nicholas Abend, MD and Tobias Loddenkemper, MD, **Management of Pediatric Status Epilepticus**, Curr Treat Options Neurol. 2014 July; 16(7): 301. Doi: 10.1007/s11940-014-0301-x.

19-**Panaytopoulos**, a clinical guide to epileptic syndromes and their treatment, 2002, UK, status epilepticus, p118.

20- Puneet Agarwal *, Navneet Kumar, Rakesh Chandra, Gaurav Gupta, Arun Raj Antony, Niren Garg, **Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus**, 2007 British Epilepsy Association. Published by Elsevier, doi:10.1016/j.seizure.2007.04.012.

21- Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. **Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus** (an

evidence-based review). *Neurology*. 2006; 67:1542–1550. [PubMed: 17101884].

22-Rob Forsyth and Recharad Newton, **Pediatric neurology**, 2007, pharmacopoeia p534, 543.

23-Sander, Walker and smalls, *epilepsy* 2005, 10th edition, medical treatment of epilepsy, p309.

24-Singh Rh, Gaillard WD, **status epilepticus curr neurolneurosci Rep 2009**; p137-144.

25- Tiamokao S, Sawanya K, Chancharon A, **The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first line treatment in status epilepticus** , *BMC neurology* ,2013,13.98.

26- Tobias JD, Berkenbosch JW. **Management of status epilepticus in infants and children prior to pediatric ICU admission**: deviations from the current guidelines. *South Med J*. 2008; 101(3):268–72. [PubMed: 18364657].

27-Tomas Sjersen, ching H, wang, **Acute Pediatric Neurology, 2014, USA**, management of seizures and status epilepticus, p195.

28- Weiner, RD.; Coffet, CE.; Fochtman, L. **The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging**. 2. Washington DC: American Psychiatric Press; 2001.

علم تأثير الادوية الاستاذة الدكتور همد داوود 2001- 2000 ص 354

30-in addition to several **websites**:

A-e medicin .medscape

B-www.elsevier.com

C.www.neurocritical care .com