الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطّب البشري
قسم طب الأطفال

دراسة فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. آيات بشير الخطيب

بإشراف ورئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير عبد اللطيف بقلة
رئيس قسم طب الأطفال
كلية الطب البشري . جامعة دمشق

2025 م / 1447 هـ

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بما يلي:

إن بحثي بعنوان (دراسة فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال ومقارنته مع الفينوباربيتال الوريدي) **لا يوجد أي جزء منه أخذ بالكامل من عمل أخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وإن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وإن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت الى مصادرها ومؤلفها في النص وفي قائمة المراجع.**

الاسم والتوقيع

د. آيات بشير الخطيب

شكر وتقدير

يطيب لي أن أتقدم بعظيم الشكر والامتنان لأستاذي ومعلمي الفاضل **الأستاذ سمير بقلة** على ما خصني به من وقته الثمين وما لمسته من فيض معرفته وسعة صدره، فوجدت فيه نعم المشرف والموجه وقبل ذلك وجدت فيه القدوة بكل ما تحمله الكلمة من معنى، فكان سندا لنا في مرحلة الاختصاص ثم خلال اعداد هذه الاطروحة وإخراجها بالصورة الحالية، فجزاه الله عني كل خير وأدامه بلسما للأطفال ولنا نحن أبناؤه طلاب الطب والدراسات العليا .

وشكري وامتناني موصول لأساتذتي في **لجنة الحكم** على حضورهم لتقييم هذه الاطروحة والاستفادة من آرائهم العلمية القيمة على الرغم من تعدد مسؤولياتهم وكثرة أعبائهم ويعد ذلك شرفا عظيما لي.

ويقتضي واجب العرفان بالجميل أن أتقدم بالشكر الى كل من أسدل لي نصحا أو قدم لي عونا في مرحلة الاختصاص سواء كادر طبي أو تمريضي أو اداري، وختاما شكري الجزيل لكل طفل في هذا الوطن والعالم، وأسأل الله العظيم أن يديم الصحة والعافية عليهم جميعا .

مع كل الحب والعرفان

د. آيات الخطيب

-فهرس المحتويات-

المحتوى	الصفحة
الملخص	xIV
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	١
مقدمة	١
المشكلة البحثية	٤
تساؤلات البحث	٤
هدف البحث	٤
أهمية البحث	٥
مسوغات البحث	٥
محدوديات البحث	٥
مناهج البحث وأدواته	٥
الدراسات المرجعية	٧
الاعتبارات الأخلاقية	٩
مكونات البحث	١٠
الجزء الأول (القسم النظري)	١٢
الفصل الأول: مفاهيم وأسس نظرية	١٢
1-1-تمهيد	١٢
1-2-تعاريف	١٢

1-3-آلية حدوث الحالة الصرعية	١٣
1-4-الفيزيولوجيا لمرضية للحالة الصرعية	١٣
1-5-أسباب الحالة الصرعية	١٤
1-6-موجز	١٤
الفصل الثاني: تشخيص وتدبير الحالة الصرعية	١٥
2-1-تمهيد	١٥
2-2-التشخيص	١٥
2-3-التدبير الدوائي	١٦
2-4-موجز	١٩
الفصل الثالث: اختلاطات الحالة الصرعية والإنذار	٢١
3-1-تمهيد	٢١
3-2-المضاعفات الجهازية	٢١
3-3-المراضة والوفيات	٢٣
الفصل الرابع: الأدوية المضادة للاختلاج	٢٥
4-1-تمهيد	٢٥
4-2-تصنيف الأدوية المضادة للاختلاج	٢٥
4-3-لمحة عن بعض الادوية المضادة للاختلاج	٢٧
4-3-1-الفينتوئين	٢٧
4-3-2-الفالبروات	٢٨
الفصل الخامس: الطريق عبر المستقيم تشريح وفيزيولوجيا	٣١

5-1-تمهيد	٣١
5-2-تشريح المستقيم	٣١
5-3-آلية الامتصاص عبر المستقيم	٣٢
5-4-ميزات الطريق عبر المستقيم	٣٣
5-5-موجز	٣٣
الفصل السادس: الفالبروات عبر الشرج	٣٤
6-1-تمهيد	٣٤
6-2-التاريخ الطبي للاستخدام	٣٤
6-3-الحرائك الدوائية	٣٤
6-4-طريقة الاعطاء و السواغ المستخدم	٣٤
6-5-موجز	٣٥
الفصل السابع: الدراسات المرجعية	٣٥
7-1-تمهيد	٣٥
7-2- Treatment of Status Epilepticus in children with Rectal Sodium Valproate	٣٥
7-3- Comparing the Effect of Intravenous Midazolam with Rectal Sodium Valproate in Controlling of Children with Refractory Status Epilepticus	٣٦

7-4- Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus.	٣٧
7-5-موجز	٣٨
الجزء الثاني (القسم العملي)	
الفصل الأول: أهداف البحث-التصميم-المواد والطرائق	٣٩
1-1-تمهيد	٣٩
1-2-خلفية البحث	٣٩
1-3-سؤال البحث	٣٩
1-4-هدف البحث	٤٠
1-5-عينة البحث	٤٠
1-6-مواد و طرائق البحث	٤١
1-7-التحليل الاحصائي	٤٢
1-8-موجز	٤٣
1-9-الاستمارة البحثية	٤٣
الفصل الثاني: النتائج	٤٥
2-1-تمهيد	٤٥
2-2-السمات العامة للعينة	٤٥
2-3-الجنس	٤٧
2-4-العمر	٤٨

2-5-توزيع العينة حسب وجود تأخر تطور روحي حركي	٤٩
2-6-توزع العينة حسب وجود قصة عائلية للاختلاج	٥٠
2-7-توزع العينة حسب وجود اختلاجات سابقة	٥١
2-8-توزع العينة حسب وجود قصة تناول أدوية اختلاج سابقة	٥٢
2-9-توزع العينة حسب سبب الاختلاج	٥٣
2-10-توزع العينة حسب شكل الاختلاج	٥٥
2-11-توزع العينة حسب مدة الاختلاج	٥٦
2-12-توزع العينة حس ترافق الاختلاج مع ترفع حروري	٥٨
2-13-توزع العينة حسب ترافق الاختلاج مع اضطراب شاردي	٥٩
2-14-توزع العينة حسب فعالية العلاج	٦٠
2-15-توزع العينة حسب المدة الزمنية للاستجابة	٦١
2-16-موجز	٦٢
الفصل الثالث: المناقشة	٦٤
3-1-تمهيد	٦٤
3-2-المقارنة	٦٤
3-2-1-الجنس	٦٤
3-2-2-العمر	٦٥
3-2-3-تأخر تطور روحي حركي	٦٥
3-2-4-قصة عائلية للاختلاج	٦٥
3-2-5-سبب الاختلاج	٦٦

3-2-6-شكل الاختلاج	٦٦
3-2-7-المدة الزمنية للاختلاج	٦٧
3-2-8-مرافقات الاختلاج	٦٧
3-2-9-الفعالية والاستجابة للعلاج	٦٧
3-2-10-المدة الزمنية للاستجابة	٦٨
3-3-موجز	٧٠
الجزء الثالث: الخاتمة	٧١
1-تمهيد	٧١
2-استنتاجات	٧٢
3-توصيات	٧٢
4-محدودات	٧٢
الجزء الرابع: الملاحق	٧٣
الملحق (1)	٧٣
المراجع	٧٦
Abstract الملخص باللغة الإنكليزية	٨٤

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (١): توزع العينة حسب العمر	٤٩
الجدول (2): توزع العينة حسب تأخر التطور	٥٠
الجدول (3): توزع العينة حسب أدوية الاختلاج السابقة	٥٣
الجدول (4): توزع العينة حسب سبب الاختلاج	٥٤
الجدول (5): توزع العينة حسب شكل الاختلاج	٥٦
الجدول (6): توزع العينة حسب مدة الاختلاج	٥٧
الجدول (7): توزع العينة حسب الاضطراب الشاردي	٥٩
الجدول (8): توزع العينة حسب فعالية الاختلاج	٦٠
الجدول (9): توزع العينة حسب المدة الزمنية للاستجابة	٦٢
الجدول (10): مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات المرجعية	٦٩

-فهرس الرسوم التوضيحية-

الرسم التوضيحي	الصفحة
رسم توضيحي (١): خوارزمية تدبير الحالة الصرعية عند الاطفال	٢٠
رسم توضيحي (٢): اختلاطات الحالة الصرعية عند الأطفال	٢٤
رسم توضيحي (٣): آلية عمل الادوية المضادة للاختلاج المختلفة	٢٦
رسم توضيحي (٤): العود الوريدي لقناة المستقيم	٣٢

-فهرس الأشكال والمخططات البيانية-

الشكل	الصفحة
الشكل الأول (1): استمارة مرضى الاختلاج المقبولون في الدراسة	٤٤
المخطط البياني (1): العينة البدئية والنهائية	٤٥
المخطط البياني (2): توزع العينة حسب الجنس	٤٨
المخطط البياني (3): توزع العينة حسب القصة العائلية للاختلاج	٥١
المخطط البياني (4): توزع العينة حسب الاختلاجات السابقة	٥٢
المخطط البياني (5): توزع العينة حسب سبب الاختلاج	٥٥
المخطط البياني (6): توزع العينة حسب الترفع الحروري	٥٨
المخطط البياني (7): توزع العينة حسب فعالية الاختلاج	٦١

قائمة الاختصارات

	الاختصار
ABCD	**Airway, Breathing, Circulation, Disability**
ATP	**Adenosine Triphosphate**
CK	**Creatine Kinase**
CYP	**Cytochrome P450**
EEG	**Electroencephalogram**
EF	**Ejection Fraction**
GABA	**Gamma-Aminobutyric Acid**
Hr.	**Hour**
HR, BP	**Heart Rate, Blood Pressure**
IVIG	**Intravenous Immunoglobulin**
Na, K, Mg	**Sodium, potassium, Magnesium**
PRIS	**Propofol-related Infusion Syndrome**
RSE	**Refractory Status Epilepticus**
SE	**Status Epilepticus**
SRSE	**Sever Refractory Status Epilepticus**
T_{max}	**Time to peak drug concentration**
UGT	**Uridine-glucuronosyltransferase**

-الملخص-

خلفية البحث: تعد الحالة الصرعية من أشيع الحالات العصبية الاسعافية عند الأطفال، وإن سرعة التشخيص والتدبير هي حجر الأساس للوقاية من العقابيل الوخيمة طويلة الأمد.

حتى وقتنا الراهن هناك العديد من الدراسات والبروتوكولات التي تتحدث عن التدبير وجميعها تتفق على الخط الأول للعلاج، أما الثاني والثالث فهناك دوما مستجدات وتحديثات.

هدف البحث: اثبات فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية المعندة على الخط الأول عند الأطفال ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي.

المواد والطرائق: دراسة حشديه مستقبلية شملت **٩٢طفل** لديهم حالة صرعية على أرضية مختلفة غير مستجيبة على الخط الأول، راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين ١-٨-٢٠٢٣ الى ١-٢-٢٠٢٥، حيث تم فرز الأطفال عشوائيا الى مجموعتين مجموعةA تطبيق الفينتوئين الوريدي بعد الديازيبام ومجموعةB تطبيق الفالبروات الشرجي بعد الخط الأول.

أجريت الدراسة الإحصائية على برنامج **Spss26**.

النتائج: كانت نسبة العينتان متشابهة ٥٠٪ من العينة الكلية وكان هناك تقارب كبير بنتائج المجموعتين، اذ لم نجد فرق احصائي هام في معظم المتغيرات. حيث وجدنا توزع متقارب في نسب كل من الذكور والاناث مع تفوق الذكور وكذلك تقارب في متوسط العمر في المجموعتين اذ كان متوسط العمر في العينة كلها **٣.٦ سنة**.

وتبين أن أشيع سبب للاختلاج والحالة الصرعية عند الأطفال هي الآلية الالتهابية **٢٩.٣٪**، أما بالنسبة للشكل الاشيع للاختلاج فقد كان المقوي المعمم **٨٠.٥٪**وكانت متوسط مدة الاختلاج في العينة **٦.٧ د**، وأشيع مرافق للاختلاج الترفع الحروري **٦٨.٥٪**. والاختلاف الجوهري والهام في دراستنا بين المجموعتين هو متوسط مدة الاستجابة للعقار فكانت لصالح الفالبروات مدة **٣.٤ د** من حقن الفالبروات الشرجي، وكانت **٤.٦ د** من بداية تحميل الفينتوئين الوريدي.

الاستنتاج: ان تطبيق الفالبروات الشرجي عند الأطفال كخط ثاني له فعالية وأمان في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال حيث تمت السيطرة على الاختلاجات بنسبة **٧٣.٩٪** خلال مدة **٣.٤ د**.

الكلمات المفتاحية: الحالة الصرعية – الفالبروات الشرجي – الفينتوئين الوريدي

الجزء التمهيدي

١-مقدمة:

ولما كان الاختلاج بشكل عام والحالة الصرعية بشكل خاص أشيع عند الأطفال من البالغين ونظراً للعواقب الوخيمة المترافقة مع الحالة الصرعية من العجز العصبي والاضطرابات الحركية والاذيات المعرفية وزيادة نسبة الوفيات فإن السيطرة عليها وعلاجها من أولويات طبيب الأطفال الممارس.

لذلك قمنا بهذه الدراسة لتسليط الضوء على الأدوية المضادة للاختلاج المتوفرة في بلدنا ومقارنة فعاليتها في السيطرة على الحالة الصرعية.

١-١ الحالة الصرعية:

هي أشيع حالة عصبية إسعافية في طب الأطفال وتحدث بنسبة (٣-٢٠٪) من الحالات الاسعافية وأهم أسباب حدوثها:

- تسممات دوائية
- اضطرابات شاردية
- اضطرابات استقلابية
- أسباب التهابية
- رض على الرأس
- مجهول السبب ....

١-٢ خطوات التدبير:

كما في أي حالة اسعافية (A B C) تأمين طريق هوائي مفتوح، المحافظة على تنفس مجدي، حالة دورانية مستقرة، طريق وريدي وفي حال تعذر تأمينه فالطريق الشرجي مستطب، تقييم مخبري كامل شوارد) (Na Ca Mg سكر دم ....

ثم التدبير الدوائي وكما هو معروف فالخط العلاجي الأول هو البنزوديازبينات:

. ديازيبام (٠.١- ٠.٥) ملغ / كغ

. لوارزيبام (٠.٠٥ - ٠.١) ملغ/ كغ

. ميدازولام (٠.١ -٠.٢) ملغ / كغ

ولكن ١٠-٢٠ % من الاختلاجات معندة على هذه الادوية لذلك إذا لم تتم السيطرة على الحالة الصرعية بعد جرعتين من الديازيبام بفاصل ٥-٧ دقائق ننتقل للخط العلاجي الثاني:

. الفينتوئين (١٠-٢٠) ملغ / كغ

. الليفراسيتام (٦٠-٣٠) ملغ / كغ

. فالبروات الصوديوم (١٠-٢٠) ملغ /كغ

وفي حال لم تتم السيطرة أيضاً بعد ١٥-٢٠ دقيقة من تحميل الأدوية السابقة فالبديل هو تسريب مستمر لأحد أدوية التخدير العام وأشيعها الميدازولام (تخدير عام) وهنا يصبح الطفل استطباب لإجراء التنبيب الرغامي وقبول في وحدة العناية المشددة.

١-٣ لمحة سريعة عن بعض الأدوية السابقة:

الديازيبام: يتميز بسرعة تأثيره ووصوله السريع إلى الدماغ ولكن نصف عمره قصير.

الفينتوئين: ينهي ما يقارب ٦٠٪ من الحالة الصرعية ولكن تأثيراته الجانبية عديدة منها السمية الكبدية، قلة الكريات الشامل، متلازمة ستيفن جونسون، وقد يؤدي إلى الوفاة بآلية هبوط ضغط اضطراب نظم في حال جرعة تحميل خاطئة، وتزداد نسبة حدوث التأثيرات الجنبية بزيادة سرعة التسريب.

فالبروات الصوديوم: من الأدوية المضادة للاختلاج واسعة الطيف حيث له تأثير على الاختلاجات المعممة والجزئية، والكثير من الدراسات تثبت فعاليته العلاجية في السيطرة على النوب في حال تم إعطائه شرجياً أو فموياً أو خلالياً وهو من الأدوية المتوفرة في بلدنا.

١-٤ الطريق الشرجي:

يعد الطريق الشرجي بديلا جيدا عن الطريق الفموي في حالات جراحة الأمعاء، القيء الشديد، غياب عن الوعي.

وبديلا عن الطريق الوريدي في حالات البدانة، التجفاف، الصدمة.

وهو أفضل من الطريق عبر الشدق نظرا لمساحته الأكبر.

وبديلا عن الطريق العضلي في حال عدم توفر الادوية العضلية.

آلية الامتصاص بالطريق الشرجي مشابهة لآلية الامتصاص بالطريق الهضمي (الانتشار السلبي)

الاختلاف الأساسي هو مساحة السطح.

بمجرد عبور المادة الدوائية الغشاء المخاطي تدخل الى السرير الوعائي الغني للمستقيم الذي يوفر التوزع الدوائي.

حيث يتم الامتصاص عبر الاوردة السفلية والوسطى للمستقيم ثم للدوران الجهازي فورا وما يميز هذه الاوردة انها تتجاوز الدورة البابية لذلك يمكن تجنب الاطراح في الكبد وما يرافقها من تأخير في التأثير واثار جانبية كبدية إذا تم إعطاء الدواء شرجيا.

١-٥ الحرائك الدوائية لعقارات الدراسة:

العقار	التوافر الحيوي	T_{max}*(hr)
الفينتوئين الوريدي	(١-٠,٩)	١-٠,٥
الفالبروات الشرجي	(١-٠,٩)	٢-١
الفالبروات الوريدي	١	١-٠,٥

*حيث Tmax الزمن الاعظمي للدواء (الزمن اللازم للوصول الى التركيز الاعظمي)

٢-المشكلة البحثية:

- زيادة حدوث الاختلاجات عند الأطفال
- الشح الذي نعانيه حالياً من غياب وعدم توفر الكثير من الأدوية المضادة للاختلاج
- صعوبة تأمين خط وريدي اسعافي لدى بعض الحالات المرضية (بدانة – تجفاف – صدمة)

٣- تساؤلات البحث:

هل فالبروات الصوديوم الشرجي أكثر فعالية في ضبط الاختلاج والسيطرة على الحالة الصرعية من الفينتوئين الوريدي وما هي فعاليته في ذلك؟

وهل يعتبر بديلاً عن أدوية الخط الثاني في تدبير الحالة الصرعية؟

٤-هدف البحث:

١. إثبات فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الاختلاجات وضبط الحالة الصرعية.
٢. مقارنة الفعالية العلاجية بين فالبروات الصوديوم الشرجي والفينتوئين الوريدي في تدبير الحالة الصرعية.

٥-أهمية البحث:

دراسة فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي كبديل عن الفينتوئين الوريدي في التحكم والسيطرة على الحالة الصرعية.

٦-مسوغات البحث:

فالبروات الصوديوم من الأدوية المضادة للصرع واسعة الطيف وهو من الأدوية المتوفرة لدينا لذلك كان هدفنا دراسة فعاليته عبر الطريق الشرجي في تدبير الحالة الصرعية ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي.

٧-محدوديات البحث:

لا يوجد.

٨-مناهج البحث وأدواته:

٨-١ تصميم الدراسة:

دراسة حشديه تداخلية مستقبلية، شملت جميع الأطفال المراجعين لإسعاف مشفى الأطفال الجامعي بقصة اختلاج فشلت أدوية الخط الاول (الديازيبام) في إيقافه، والمحققين لمعايير القبول والاستبعاد.

تم اجراء الدراسة في الفترة الزمنية من ٢٠٢٣\٨\١١م الى تاريخ ٢٠٢٥\٢\١١م.

معايير القبول:

- ✓ الأطفال من عمر ٦ أشهر الى ١٣ سنة.
- ✓ حالة صرعية
- ✓ فشل الخط الأول في العلاج(الديازيبام)

معايير الاستبعاد:

- ☒ إصابة كبدية معروفة أو آفة استقلابية
- ☒ العمر خارج المجال المذكور أعلاه
- ☒ حساسية دوائية
- ☒ الصفيحات أقل من ٥٠ ألف.

فكانت عينتنا النهائية ٩٢ طفل حققوا المعايير وتمت معالجتهم بعقارات الدراسة.

٨-٢ طريقة الدراسة ومراحل العمل:

وضعت استمارة في الإسعاف المركزي في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق لجمع البيانات المتعلقة ب: الاسم، العمر، الجنس، صفات الاختلاج (نمط، شكل، مدة، مرافقات) مع نوع العقار الذي تم استخدامه والتقييم بعد التطبيق (استجابة او لا).

بعد جمع العينات سيتم تقسيم الأطفال عشوائيا (مريض-مريض بالتناوب) الى مجموعتين ثم تطبيق عقارات الدراسة (فينتوئين تحميل وريدي، فالبروات شرجي) وفق الآتي:

- **المجموعة A:** الأطفال المراجعين للإسعاف ب اختلاج لم يتوقف على إعطاء الفوستان مرتين متتاليتين (الشرجي او الوريدي) ، بعدها تم البدء بالخط الثاني واعطاؤهم فينتوئين تسريب وريدي جرعة **٢٠ ملغ كغ** خلال **٢٠ دقيقة**، مع مراقبة حثيثة للاستجابة وهي توقف سريري للاختلاج وعودة التنفس منتظم.

- **المجموعة B:** هم الأطفال مع اختلاج كالسابق فشل الخط الأول بعد الاعطاء مرتين متتاليتين بعدها تم تطبيق الفالبروات شرجيا بجرعة **٢٠ ملغ كغ** الاعطاء كان بطريقة خاصة (حيث يوضع الطفل وضعية اضطجاع جانبي ويتم ادخال سوند في فوهة الشرج تقريبا ٢ سم وإعطاء الدواء دفشا عبره، ثم المحافظة على الاليتين مغلقتين والسوند بمكانه مدة ١٠د بعد

الاعطاء)، حيث تم استخدام شراب فموي وهو الشراب المتوفر في مشفانا وتم إعطاء الأطفال الجرعة حسب الوزن، مع مراقبة الاستجابة بتوقف الاختلاج وعودة التنفس منتظم.

بعد الانتهاء من جمع العينات تم فرزها وادخالها الى الحاسوب ودراستها احصائيا باستخدام برنامج spss واستخلاص النتائج.

تم شرح آلية الاختلاج بالتفصيل وضرورة معالجته ومخاطره لأهالي الأطفال المشمولين بالدراسة وأخذ موافقتهم لتطبيق عقارات الدراسة بعدها تم تثقيفهم للتعامل مع حالة الطفل وضرورة التزامهم بالعلاج المنزلي والمتابعة الدورية لأطفالهم.

٩-الدراسات المرجعية:

تمت دراسة الحالة الصرعية عند الأطفال في أبحاث عالمية عدة كونها من أشيع وأخطر الامراض العصبية عند الأطفال، وتعددت الدراسات التي تناولت موضوع العلاج وخطة التدبير.

جميع الدراسات أكدت على ضرورة البدء بأسرع وقت ممكن بالأدوية المضادة للاختلاج وريديا أو شرجيا أو شدقيا واتفقت جميعها على الخط الأول وهو البنزوديازبينات نظرا لسرعة تأثيرها وعبورها للحاجز الدماغي الوعائي، وتراوحت الأراء حول الخط الثاني في التدبير وطريقة الاعطاء.

ومن هنا جاء هدفنا في هذه الدراسة لإثبات فعالية الفالبروات عن طريق الاعطاء عبر المستقيم كخط ثاني في تدبير الحالة الصرعية ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي.

وننوه أنه لا يوجد في السابق والى الآن دراسة مشابهة لموضوع دراستنا هذه ١٠٠٪ لذلك تم الرجوع الى الدراسات التالية:

٩-١ الدراسة الأولى: دراسة حشديه مستقبلية نشرت عام ١٩٨٤م أجراها الباحثCarter Snead وزملاؤه بعنوان:

Treatment of Status Epilepticus in children with Rectal Sodium Valproate.

تم اجراؤها في جامعة **Alabama** في برمنغهام في الولايات المتحدة الامريكية، كان الهدف من هذه الدراسة تقييم فعالية وآمان الفالبروات المعطى عن طريق المستقيم في علاج الحالة الصرعية حيث شملت الدراسة على ٧ مرضى فقط لديهم اختلاجات على أرضية متنوعة عانوا من حالة صرعية تم تدبيرها كالتالي:

ديازيبام...فينتوئين...فينوباربيتال دون توقف الاختلاج بعدها تم تدبيرهم بالفالبروات الشرجي تحميل **٢٠ ملغ كغ** مع ملاحظة تحسن واضح في الاختلاج.

وبذلك تم اثبات فعالية الديباكين الشرجي في تدبير الحالة الصرعية عند الأطفال المعندة على الأدوية المضادة للاختلاج.

٢-٩ الدراسة الثانية: دراسة حشديه مستقبلية تم نشرها عام ٢٠٠٦م أجراها الباحث Mahmoudian وزميله Najafian بعنوان:

Comparing The Effect of Intravenous Midazolam with Rectal Sodium Valproate in Controlling of Children with Refractory Status Epilepticus.

تم أجراؤها في مشفى الزهراء التابع لجامعة أصفهان الإيرانية.

حيث شملت الدراسة **٣٥** طفل مع حالة صرعية وتم تقسيمهم الى مجموعتين، الأولى فردية تم اعطاؤهم فالبروات الصوديوم شرجيا وكانت الاستجابة **٦٣٪** خلال **(١٦.٥±١) دقيقة** دون الحاجة للقبول في العناية المشددة، بينما المجموعة الثانية الزوجية تم اعطاؤهم ميدازولام وريدي وكانت الاستجابة **٨٤٪** خلال **(٤.٥±٠.٥)** دقيقة وتم قبولهم جميعا في وحدة العناية المشددة، وبالنتيجة الميدازولام الأسرع ولكن الفالبروات هو الأكثر امانا.

٩-٣ الدراسة الثالثة: دراسة حشديه مستقبلية تم نشرها عام ٢٠٢٠م أجراها الباحث Vignesh وزملاؤه بعنوان:

Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric

Convulsive Status Epilepticus

تم أجراؤها في معهد **Jawaharlal** للدراسات العليا والبحث العلمي في الهند.

حيث شملت الدراسة على ١١٠ طفل مع حالة صرعية تشنجية غير مستجيبة على اللورازيبام كخط أول، ثم تم تقسيمهم الى ثلاث مجموعات وتطبيق العقارات وريديا خلال ٢٠ د الفينتوئين والليفراسيتام والفالبروات، والنتيجة الأولية هي السيطرة على الحالة الصرعية بعد **١٥د** من بدء حقن الدواء.

وقارنت أيضا الوقت اللازم للسيطرة على النوب والاثار الجانبية وغيرها.

وآخر ما توصلت الية أن الفينتوئين والليفراسيتام والفالبروات وريديا لها نفس الفعالية في السيطرة على الحالة الصرعية التشنجية عند الأطفال.

١٠-الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ كان الهدف من دراستنا الخروج بتوصيات حول امان وفعالية استخدام الفالبروات شرجيا لعلاج الحالة الصرعية المعندة على الديازيبام لكونه من الادوية واسعة الطيف والمتوفرة لدينا ولتشجيع استخدام الطريق الشرجي في الحالات الاسعافية.
- ✓ أخذت موافقة ولي أمر الطفل على تطبيق العقار الشرجي قبل القيام به.
- ✓ أخذت موافقة إدارة مشفى الأطفال الجامعي بدمشق لتطبيق هذه الدراسة في قسم الإسعاف المركزي.
- ✓ لا توجد تأثيرات هامة للدواء المعطى شرجيا.

١١-مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء:

١١-١ الجزء الأول:

وهو **القسم النظري** ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الالمام الكامل ويتكون هذا الجزء من سبعة فصول:

الفصل الأول: مفاهيم وأسس نظرية يتحدث عن تعريف الحالة الصرعية وآلية حدوثها واهم أسبابها وعن الفيزيولوجيا المرضية لها.

الفصل الثاني: التشخيص والتدبير يتحدث عن طريقة التشخيص وعن أهم مبادئ العلاج وخطواته.

الفصل الثالث: اختلاطات الحالة الصرعية والانذار وفيه نتحدث عن أهم اختلاطات الحالة الصرعية وآليتها ثم نتطرق الي المراضة والوفيات والانذار بشكل عام.

الفصل الرابع: الادوية المضادة للصرع هنا نتحدث عن تصنيف الادوية وألية عملها ثم نتطرق الى الحديث عن عقارات الدراسة بقليل من التفصيل.

الفصل الخامس: الطريق عبر المستقيم نتحدث هنا عن التشريح وآلية الامتصاص وما يميز الطريق عبر المستقيم.

الفصل السادس: الفالبروات في الطريق الشرجي في هذا الفصل سوف نتحدث عن الفالبروات شرجيا تاريخ الاعطاء، طريقة الاعطاء، الحرائك الدوائية.

الفصل السابع: الدراسات المرجعية يتحدث عن أبرز الدراسات العالمية المجراة حول الفالبروات الشرجي ومقارنته مع ادوية اختلاج أخرى.

١١-٢ الجزء الثاني:

ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطة التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول الى النتائج في هذا البحث ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: مواد وطرائق البحث: ويحوي خلفية البحث، سؤال البحث، هدف البحث، تصميم الدراسة وكذلك الدراسة الإحصائية ونموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضا للنتائج الإحصائية التي وصلنا اليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة: ويحوي مناقشة للنتائج التي توصلنا اليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

١١-٣ الجزء الثالث:

الخاتمة: تتضمن الاستنتاجات والتوصيات والمحددات ويحوي خلاصة ما توصلنا اليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تجري لاحقا حول هذا الموضوع بالإضافة الى المراجع.

١١-٤ الجزء الرابع:

الملاحق: تتضمن الملاحق التي تم ادراجها في الرسالة.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مفاهيم-أسس نظرية

١-١ تمهيد:

- النوبة (الاختلاج) من الاضطرابات العصبية الشائعة التي تحدث عند الأطفال، نسبة حدوثها (٣-٥) %؛ بينما نسبة حدوث الصرع (٠.٥-١) % من الأطفال في جميع أنحاء العالم والحالة الصرعية فهي (٣-٢٠) % [١]

- النوبة (الاختلاج) ليس مرضا بحد ذاته ولكنه عرض لاضطراب مستبطن في الجملة العصبية المركزية وتحتاج لاستقصاءات شاملة وخطة للتدبير، وفي الحالات التي لا يمكن تحديد السبب فيها يوضع عندها تشخيص الصرع الأساسي [١]

١-٢ تعاريف:

- **النوبة Seizure**: اضطراب عابر لا ارادي في وظيفة الدماغ نتيجة لانفراغات كهربائية شاذة في الخلايا العصبية يتظاهر بأشكال مختلفة (تدنى او فقدان وعي، تظاهرات حسية، حركية، اضطراب في الجملة الذاتية (تسرع قلب، ارتفاع ضغط) ....) وهذه التظاهرات تكون تبعا للخلايا العصبية التي تنشا منها الانفراغات الشاذة [١]

- **الصرع Epilepsy**: حدوث متكرر للنوب دون وجود محرض لهذه النوب [١]

- **الحالة الصرعيةStatus Epilepticus**: استمرار النوبة لمدة ٣٠ دقيقة في السابق أما حديثا فهي استمرار النوبة لمدة ٥ دقائق او حدوث متكرر للنوب دون استعادة الوعي بينها [١]

وذلك لأنه من غير المقبول الانتظار حتى تستمر النوبة مدة ٣٠د قبل بدأ العلاج فمن غير الأخلاقي تأخير العلاج نظرا لان زيادة طول النوبة مرتبطة بزيادة صعوبة انهاءها [٢]، وتزداد النتيجة سوء مع زيادة طول النوبة [٣-٤]،٩٥٪ من النوبات التي تستمر لمدة ٥دقائق ستستمر لمدة ٣٠ دقيقة على الأقل مالم يكن هناك تدخل مناسب [٥-٦] لذلك فان النوب التي تستمر ٥د تشبه من الناحية المرضية تلك التي تستمر ٣٠د ويجب اعتبارها حالة صرعية تتطلب علاجا طارئا.

لذلك يوصى بالعلاج الانقاذي الاسعافي عند كل نوبة استمرت ٥د. [٧]

١-٣ آلية حدوث الحالة الصرعية:

لكي تتطور الحالة الصرعية يجب أن تبدأ نوبة ويجب أن تفشل الاليات التي تنهي النوبة.

الناقل العصبي المثبط الأساسي في الدماغ هو ال GABA

الناقل العصبي المنشط الأساسي في الدماغ هو ال Glutamate [٨]

ويكون سبب النوبة اي عامل يؤدي الى اختلال التوازن بين هذه النواقل وقد يكون هذا الاختلال داخلي [٩]

واستمرار اختلال التوازن بينها يؤدي الى إطالة أمد النوبة.

وكثير من الدراسات أثبتت أن النوب تبدأ وتستمر مدة أطول في الدماغ النامي أكثر من الدماغ المتطور [١٠-١١] وهذا ما يفسر شيوع النوب والحالة الصرعية عند الأطفال أكثر من البالغين.

١-٤ الفيزيولوجيا المرضية:

في بداية الحالة الصرعية يحدث آليات دفاعية وقائية حيت تفرز الكاتيكولامينات باعتبارها حالة شدة وتؤدي الى ارتفاع ضغط الدم وارتفاع السكر و ارتفاع ضغط الوريد المركزي وبالتالي زيادة تدفق الدم الى الدماغ ، الهدف من هذه الاليات جميعها هو الحفاظ على تروية دماغية جيدة و استقلاب دماغي جيد وازالة المستقلبات السامة من الدماغ [١٢-١٣]، وبعد حوالي (٢٠-٣٠)

دقيقة من النشاط الصرعي تبدأ الاليات الوقائية بالتثبط وهنا يبدأ الضرر الفعلي للدماغ حيث تفقد الاوعية الدموية آلية التنظيم الذاتي (تغير القطر لزيادة جريان الدم) ويصبح تدفق الدم الدماغي معتمدا على ضغط الدم الشرياني .

يعتبر الحصين واللوزة والمخيخ والباحة القشرية المتوسطة والمهاد أكثر المناطق معرضة للإصابة في الدماغ [١٢-١٣]

١-٤-١ آلية الاذية الجهازية في الحالة الصرعية:

تشنج عضلات مطول يؤدي الى زيادة استهلال الاوكسجين وبالتالي ارتفاع ال CK وهي تؤدي الى أصابة كلوية حادة _ضعف تقلص العضلات إصابة التنفس وحماض تنفسي وبالتالي صدمة وهبوط ضغط وبالنهاية وفاة.

ونظرا لكل ما سبق تعد الحالة الصرعية حالة اسعافية تحتاج تدبير وعلاج إسعافي.

١-٥ أسباب الحالة الصرعية :[١]

١-٥-١ أشيع سبب للحالة الصرعية عند الاطفال الاختلاج الحروري المديد المعقد: يعتبر اشيع اضطراب اختلاجي في الطفولة يزول عفويا دون معالجة نوعية بمجرد علاج بؤرة الحرارة تزول الاختلاجات، الإنذار جيد.

١-٥-٢ حالة صرعية عرضية(ثانوية): هنا تحدث النوب نتيجة لاضطراب مستبطن أو شذوذ استقلابي ويدخل في هذا الصنف الحالة الصرعية الناتجة عن (التسممات، سحب أدوية الاختلاج، اضطرابات شاردية، نقص سكر دم، رض على الراس نزف دماغي، تشوهات الجملة العصبية، وغيرها...)

١-٥-٣ حالة صرعية أساسية: تحدث فيها الاختلاجات بغياب وجود آفة أو أذية مستبطنة في الجملة العصبية المركزية.

١-٦ موجز:

الحالة الصرعية حالة اسعافية شائعة عند الأطفال، أشيع مسبب لها هو الاختلاج الحروري المعقد.

الفصل الثاني: التشخيص والتدبير

٢-١ تمهيد:

كأي حالة اسعافية تبدأ أولا بدعم الحياة الأساسي ABCD

تأمين طريق هوائي والحفاظ عليه والتأكد من فعالية التنفس والتأكيد من الاستقرار الدوراني للمريض، مراقبة العلامات الحيوية، معدل ضربات القلب، اشباع الاوكسجين [١٤-١٥].

٢-٢ التشخيص:

يجب تسجيل تفاصيل شاملة عن النوبة (شكل، بدء، مدة، مرافقات) ثم تفصيل بالتاريخ المرضي للطفل وخاصة إذا كان الطفل موضوعا على أدوية اختلاج سابقة ثم فحص عصبي دقيق وسريع وبحث عن علامات تدل على سبب النوبة.

ومن الهام جدا الحصول على خط وريدي وتقييم دموي شامل (غازات دم، شوارد، سكر، تعداد عام، فحص السموم، مستويات مضادات الاختلاج) [١٥]

يجب اجراء تخطيط دماغ كهربائي EEG بأقرب وقت ممكن لماله من أهمية في تشخيص وتحديد نوع النوبة وخاصة في النوب غير التشنجية [١٤]

رنين مغناطيسي للدماغ وطبقي محوري أيضا يجرى لكل طفل حالة صرعية أساسية وحالة صرعية على أرضية سوابق جراحة على الدماغ أو شنت دماغي [١٥-١٦-١٧]

يمكن ان يكشف التصوير عن الأورام، الإصابات الالتهابية، نقص التروية، الاحتشاءات والاستسقاء الدماغي.

٢-٣ التدبير الدوائي:

٢-٣-١ الخط الأول: البنزوديازبينات (اللورازيبام، الديازيبام، الميدازولام) هي الأساس في علاج الحالة الصرعية بعد استقرار حالة المريض (ABCD).

يمكن ان ينخفض تأثيرها بشكل كبير مع تقدم ال SE بسبب اشباع مستقبلات ال GABA A [١٨] لذلك فان العلاج المبكر والجرعة الكافية أمران هامان وضروريان في التدبير.

يمكن إعطاء البنزوديازبينات قبل دخول المريض للمشفى عن طريق الشرج أو الشدق ولكن يجب الحذر من إعطاء جرعة زائدة أو إعطاء أكثر من جرعتين وبالتالي تجاوز الجرعة القصوى وزيادة خطر التثبط التنفسي [١٩].

لا يوجد اختلاف بين الأنواع الثلاث ولها فعل مماثل في توقف النوب والتثبط التنفسي [٢٠-٢١]

- اللورازيبام (وريديا او شدقيا) (٠.٠٥-٠.١) ملغ كغ الجرعة القصوى ٤ ملغ، يمكن تكرارها مرة ثانية.
- الديازيبام (وريديا) (٠.٢-٠.٣) ملغ كغ، الجرعة القصوى ١٠ ملغ، يمكن تكرارها مرة ثانية.
- الديازيبام (شرجيا) (٠.٥) ملغ كغ، الجرعة القصوى ٢٠ ملغ جرعة وحيدة فقط.
- الميدازولام(وريدي-عضلي-شدقي) (٠.٢) ملغ كغ جرعة وحيدة.
- ميدازولام أنفي (٠.٢) ملغ كغ مقسمة بين الانفين تعطى مرة واحدة فقط.

يجب أن تظهر تأثيرات هذه الادوية خلال (٠.٥-٥) دقيقة وفي حال عدم توقف النوبة بعد ٥د من الجرعة الأولى يجب إعطاء جرعة ثانية من البنزوديازبينات [١٩-٢٢]

٢-٣-٢ الخط الثاني: في حال فشلت البنزوديازبينات في انهاء النوبة (استمرار الاختلاج بعد ٥د من الجرعة الثانية) هنا ننقل لأدوية الخط الثاني مثل الفينتوئين، الفوسفوفينتوئين، الليفراسيتام، فالبروات الصوديوم.

هناك العديد من الدراسات المرجعية و المقالات حول هذه الادوية من حيث الفائدة و أولوية الاستخدام تبين فيها أن استخدام الليفراسيتام أكثر امانا للأطفال جيد التحمل، تأثيرات جانبية أقل [٢٤-٢٥] ثم استخدام الفالبروات حيث أظهر تفوقه في إيقاف العديد من النوب الصرعية الجزئية والمعممة ، يمكن اعطاءه بتسريب سريع وريديا مع آثار سلبية نادرة كانخفاض ضغط الدم، فرط الحساسية والتهاب البنكرياس و فرط الامونيا [٢٣] ومن بين المخاوف الرئيسية سمية حمض الفالبروات الكبدية وخاصة عند الأطفال الأقل من سنتين والمعروف لديهم افة استقلابية متقدرية خاصة.

أما بالنسبة للفينتوئين فان استخدام الفوسفوفينتوبين أكثر امانا من الفينتوئين من حيث الاثار الجانبية المتعلقة باضطرابات نظم القلب واختلال الضغط الشرياني وردود الفعل الجلدية التحسسية [١٥] والاستجابة الأسرع.

- الفينتوئين:

- **الجرعة:** (١٥-٢٠) ملغ كغ تسريب وريدي خلال ٢٠دقيقة الجرعة العظمى (٢٠٠٠) ملغ
- **التأثيرات الجانبية:** هبوط ضغط الدم اضطرابات نظم، جلدية (انحلال بشرة سمي متلازمة ستيفن جونسون)
- **مضاد الاستطباب:** تطاولَ QT، حصارات قلبية، هبوط ضغط، متلازمة درافيت.

- فالبروات الصوديوم:

- **الجرعة:** (٢٠-٤٠) ملغ كغ وريديا خلال (٥-١٥) دقيقة الجرعة العظمى (٣٠٠٠) ملغ
- **الاثار الجانبية:** سمية كبدية
- **مضادات الاستطباب:** افة استقلابية، اضطرابات، تخثر، عمر أقل من سنتين.

- ليفيراسيتام:

- **الجرعة:** (٤٠-٦٠) ملغ كغ الجرعة العظمى (٤٥٠٠) ملغ
- **اثار جانبية:** اضطرابات سلوك، تأثيرات هضمية
- **مضاد استطباب:** .....

٢-٣-٣ الخط الثالث: هناك (١٠-٤٠) % من الأطفال تفشل أدوية الخط الأول والثاني في إيقاف الحالة الصرعية ويطلق هنا اسم الحالة الصرعية المقاومة للأدوية Refractory SE وتتطلب هذه الحالة نقل الطفل لوحدة العناية المشددة مع مراقبة مشددة للعلامات الحيوية وتخطيط الدماغ والعلاج هنا الخط الثالث تخدير عام عبر تسريب وريدي مستمر لأدوية الاختلاج (ميدازولام، البنتوباربيتال، التيوبانتال، البروبوفول) [١٥-٢٦-٢٧]

أول دواء هنا الميدازولام الذي اظهر تفوقه على الادوية الأخرى يعطى بجرعة تحميل (٠.٢) ملغ كغ تسريب ٢ملغ د.

ثم صيانة بجرعة (٠.٠٥-٢) ملغ كغ سا، حسب الحاجة لتحقيق تثبيط النوب السريرية والكهربائية [٢٨-٢٩]

البنتوباربيتال يعطى بجرعة تحميل ٥ ملغ كغ تسريب خلال ٥٠ ملغ د، ثم جرعة صيانة تسريب بمعدل (٠.٥-٥) ملغ كغ سا، وذلك حسب الحاجة لتحقيق تثبيط النوب كهربائيا وسريريا [٢٨-٣٠-٣١-٣٢].

في حال استمرار الاختلاج مع الميدازولام والبنتوباربيتال، فان زيادة الجرعة من خلال جرعات إضافية ضرورية لزيادة المستويات بسرعة أو انهاء النوبة [٢٩].

البروبوفول (٥ ملغ كغ سا) خيار آمن وفعال أيضا، ولكن يوصى باستخدامه فقط لمدة ٢٤ ساعة لأنه قد يسبب متلازمة تسريب البربوفول (PRIS) التي ترتبط بمعدل وفيات عالية [٣٣-٣٤].

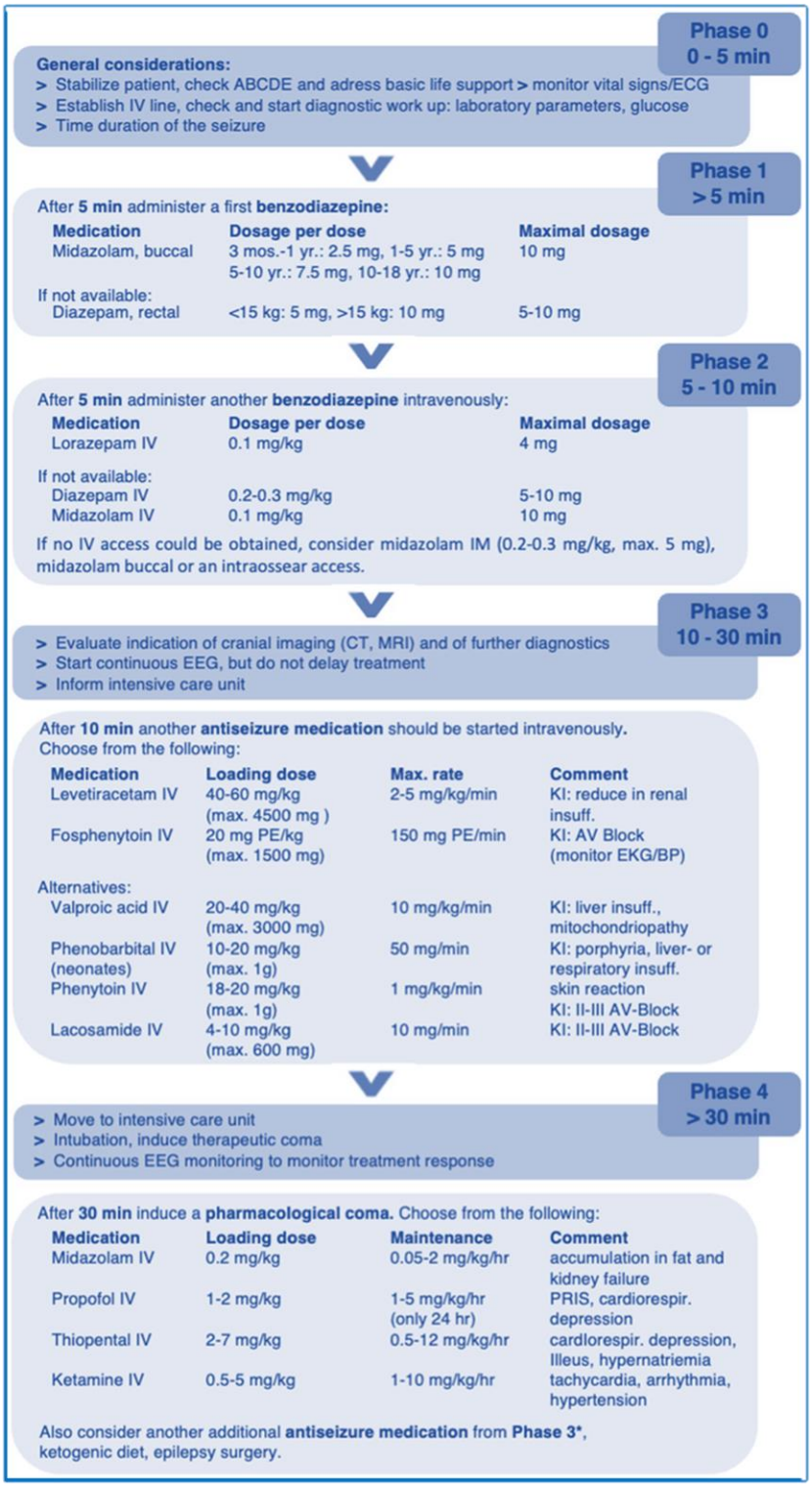
في ٧٪ من الحالات تتطور الحالة الصرعية المقاومة ال حالة صرعية شديدة المقاومة Sever Refractory SE حيث تستمر الاختلاجات بعد ٢٤ ساعة من تسريب الادوية أو تظهر بعد سحب الادوية [٢٨] ، ترتبط كل من RSE و SRSE ارتباطا وثيقا بالاعتلال العصبي و الوفيات على المدى الطويل ، لذلك فالعلاج الهجومي مطلوب هنا [٢٨] ويجب أيضا في

هذه الحالة البدء بعلاج السبب الرئيسي المسبب للنوب ، في حال عدم معرفة السبب يجب النظر في العلاج بالغلوبوليينات المناعية الوريدية IVIG(١-٢) غ كغ على مدى (٣-٥) أيام بعد الحصول على عينات من الدم والسائل الدماغي الشوكي لدراسة المعدية و المناعية ، وبمجرد استبعاد التهاب الدماغ الخمجي، يجب النظر في الكورتيكوستيروئيدات الوريدية (ميتيل بريدنيزولون ٢٠-٣٠ ملغ كغ لمدة ٣-٥ أيام) او فصادة البلازما او الادوية المثبطة للمناعة[٢٨] .

٢-٤ الموجز:

التشخيص والتدبير السريع هو حجر الأساس في الحالة الصرعية، فيجب الحفاظ استقرار حالة المريض ثم إيقاف الاختلاج عبر الادوية المضادة للاختلاج.

والمبدأ الأساسي للتدبير الفعال للحالة الصرعية هو الاعطاء السريع وبجرعة كافية للأدوية.



رسم توضيحي (1) يوضح خوارزمية تدبير الحالة الصرعية عند الاطفال

الفصل الثالث: اختلاطات الحالة الصرعية والإنذار:

٣-١ تمهيد:

تنشأ معظم المضاعفات الجهازية من تقلص العضلات المعمم وهذا يؤدي الى ارتفاع درجة الحرارة وزيادة مستوى البوتاسيوم في المصل وهذا يؤدي الى إصابة العضلات التنفسية وبالتالي نقص الاوكسجين وحماض تنفسي، والتقلص المطول يؤدي أيضا الى انخفاض ال ATP بآلية الاستهلاك، ارتفاع ال CK وبالتالي اذية كلوية حادة.

٣-٢ المضاعفات الجهازية:

٣-٢-١ قصور تنفسي ونقص الاكسجة: أشيع اختلاط للحالة الصرعية ٨٠٪ ويعتبر مؤشر أساسي للوفاة والاختلاطات العصبية [٣٥]، العامل المسبب الاشيع تقلص مستمر للعضلات واستخدام جائر للأدوية، يتطلب القصور التنفسي تأمين طريق هوائي عبر التنبيب الرغامي الفوري والتهوية الالية [٣٦].

٣-٢-٢ اختلال التوازن الحمضي القاعدي: هناك العديد من الدراسات أثبتت ذلك الاختلال[٣٧-٣٨-٣٩]، أظهرت تحاليل غازات الدم عند الأطفال مع SE الموضوعين على جهاز التهوية الالية و الذين لا يعانون من اضطرابات تنفسية أو استقلابية سابقة عن وجود حماض جهازي لدى معظمهم[٤٠] وبالدراسات التي أجريت تبين ان الحماض تنفسي و استقلابي ولكن لم تتمكن هذه الدراسات من تحديد سبب هذا الحماض بدقة ولذلك وضعت فرضيات منها الفشل التنفسي و ارتفاع اللاكتات من المرجح أن يكونا سببين مهمين للحماض [٤١] ومن الأسباب الأخرى المؤدية للحماض (الادوية المضادة للاختلاج، امراض استقلابية مرافقة مثل حماض كيتوني سكري تجفاف، فقر دم شديد وبالتالي نقص اشباع الاوكسجين) [٤٢] .

٣-٢-٣- تغير مستوى سكر الدم: يرتفع سكر الدم في المصل في بداية الحالة الصرعية كاستجابة لهرمونات الشدة ولكن مع تقدم واستمرار الاختلاجات ينخفض السكر بسبب افراز الانسولين وبسبب الاستهلاك الزائد للسكر [٤٣].

٣-٢-٤-ارتفاع الحرارة: هناك دراستان تتحدثان عن اختلال التنظيم الحروري عند مرضى الحالة الصرعية حيث يحدث ارتفاع في الحرارة بسبب النشاط الحركي المطول [٤٠] وقد يسبب هذا الارتفاع إصابة دماغية أشدها في الحصين [٤٠-٤٤].

٣-٢-٥-تأثيرات قلبية: للحالة الصرعية تأثيرات على القلب والحالة الهيموديناميكية في مراحل مختلفة منها، قد تؤدي الى اعتلال عضلة قلبية اجهادي (الذي يعرف بأنه انخفاض ال EF 20% خلال اول ٤٨ ساعة من بداية الSE) [٤٥].

في بداية الحالة الصرعية يحدث ارتفاع في الHR وارتفاع في الBP وهذا بسبب الكاتيكولامينات [٤٦] ومع استمرار الاختلاج وحدوث نقص الاوكسجين والحماض الجهازي يحدث انخفاض في الBP والنتاج القلبي وتبدأ هذه التبدلات بعد (٣٠-٤٠) دقيقة من الحالة الصرعية [٤٧]، وهناك دراسات أظهرت تأثير الحالة الصرعية على تخطيط القلب حيث وجد أشيع التبدلات هي تزحل ST للأعلى ثم تزحل ST للأسفل ثم انقلاب T [٤٨].

ولهذا فلابد من اجراء تخطيط قلب وايكو قلب عند كل طفل لديه حالة صرعية وخاصة أولئك المقبولين في وحدة العناية المشددة [٤٥].

٣-٢-٦-الإصابة الكلوية: ومن المضاعفات أيضا انحلال الربيدات في العضلات وبالتالي ارتفاع الميوغلوبين وبيلة الميوغلوبين التي تترسب في الانابيب الكلوية مؤدية الى قصور كلوي حاد [٤٩].

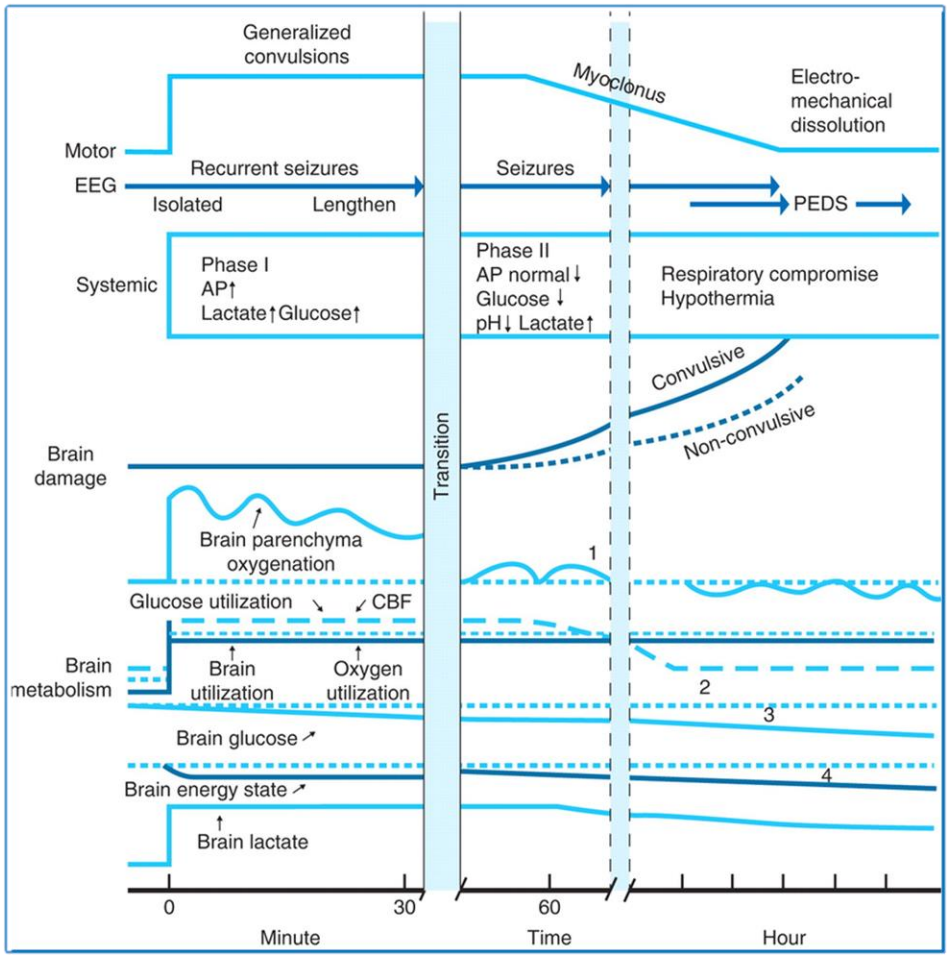
قد يكون انحلال العضلات تأثير جانبي سلبي للأدوية المضادة للصرع خاصة البروبوفول بالإضافة الي الحماض الاستقلابي مع إصابة الكلية والقلب وهذه ما يعرف بمتلازمة تسريب البروبوفول [٥٠]. وتتأثر الكلية أيضا بالحماض الاستقلابي وانخفاض نتاج القلب والضغط الشرياني وكل ذلك يؤدي الى نخر انبوبي حاد [٥١].

٣-٢-٧-التأثيرات المعدية المعوية: أشيعها الخزل المعوي ونقص تروية الأمعاء الحاد وهذا ينتج عن الحالة الصرعية المقاومة RSE غير المعالجة جيدا [٥٢] وعن التأثيرات الجانبية للأدوية وخاصة البانتوتال [٥٣].

٣-٣ المراضة والوفيات:

تختلف النتائج طويلة الأمد للحالة الصرعية بشكل كبير وفقا للسبب الكامن ومدة النوبة والعمر، الجنس، الامراض المرافقة، التداخلات داخل المشفى [٥٤-٥٥].

ومن المضاعفات اللاحقة زيادة خطر الإصابة بالصرع (٢٢-٤١) %، تكرار الحالة الصرعية (١٣-٣٧) %، ضعف معرفي وادراكي (٢١-٦١) %، زيادة خطر الوفاة (٠-٥٧) % [٥٤].



رسم توضيحي (2) يوضح اختلاطات الحالة الصرعية عند الاطفال

الفصل الرابع: الادوية المضادة للاختلاج

٤-١ تمهيد:

تلعب الادوية المضادة للصرع دورا هاما في السيطرة على الاختلاج عند الأطفال حيث تتميز بتنوع آلية عملها وتأثيراتها المختلفة وبالإضافة لذلك لها طرق إعطاء متنوعة.

٤-٢ تصنيف الادوية المضادة للصرع:

عادة ما يتم تصنيف الادوية المضادة للصرع وفقا لآلية عملها ولكن هناك العديد من الادوية آلية عملها غير معروفة بشكل دقيق وأدوية أخرى لها اليات عمل متعددة.

- **الأدوية التي تعمل على أقنية الصوديوم المعتمدة على الطاقة: Drug that affect voltage-dependent sodium channels**

هي الآلية الاشيع لعمل الادوية المضادة للاختلاج مثل: الكاربامازبين الفينتوئين التوبيمات.

- **الأدوية التي تعمل على أقنية الكالسيوم: [٥٦] Drug that affects calcium current**

يوجد داخل الخلايا العصبية ثلاث أنواع من قنوات الكالسيوم لكل منها أدويته الخاصة ومن هذه الادوية: ايتوسوكسوميد، الغابابنتين، بريغابلين

- **الأدوية التي تؤثر على فعالية GABA: Drug that affect GABA activity**

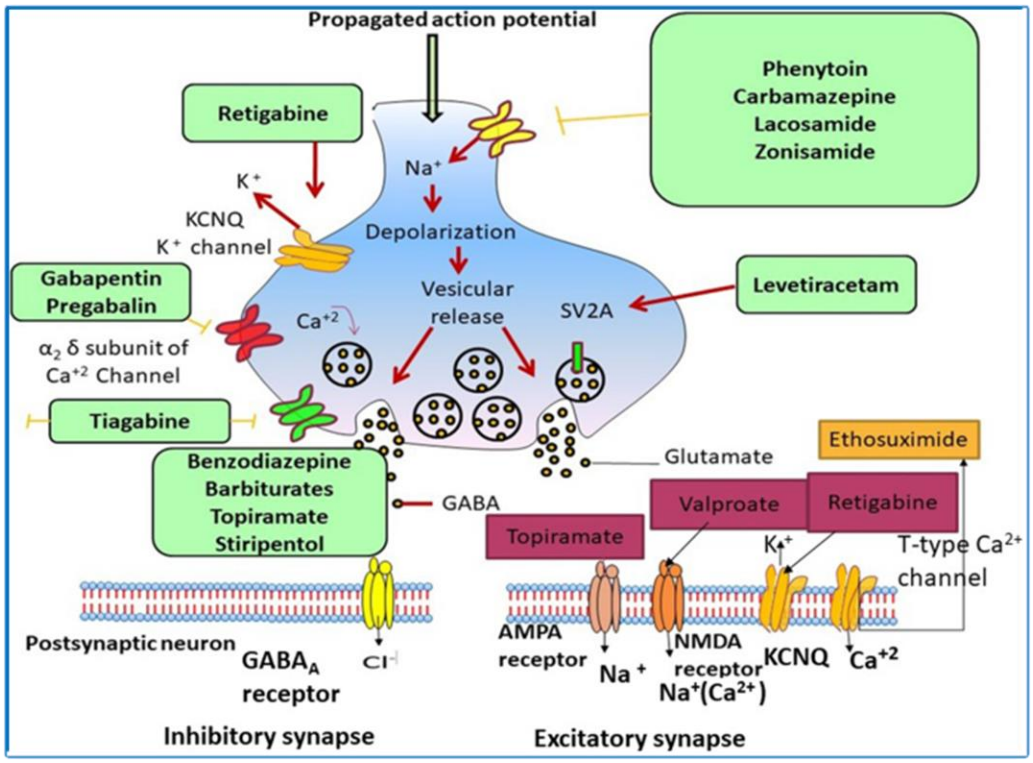
ال GABA هو الناقل العصبي الاشيع في الجملة العصبية المركزية ويلعب دور مثبط ما بعد مشبكي ومن الادوية المؤثرة على فعاليته: البنزوديازبينات والفينوباربيتال.

- **الأدوية التي تؤثر على مستقبلات الغلوتامات: [٥٧] Drug that affect the glutamate receptor**

الغلوتامات هو الناقل العصبي المنشط الاشيع في الجملة العصبية المركزية الادوية التي تثبط مستقبلات الغلوتامات هي: توبيمات، perampanel

- **أدوية لها الية عمل خاصة:**

مثل الليفيراسيتام يرتبط مع مستقبل ال ((SV2A synaptic vesicle protein)) الذي يعمل على تعديل النقل المشبكي.



رسم توضيحي (3) يوضح آلية عمل الادوية المضادة للاختلاج المختلفة

٤-٣لمحة عن بعض الادوية المضادة للاختلاج:

٤-٣-١ الفينتوئين: Phenytoin

- من أدوية الخط الثاني في علاج الحالة الصرعية
- الأساس في علاج الصرع المقوي الرمعي المعمم والجزئي
- له استخدامات أخرى خاصة قلبية (اضطراب النظم)
- آلية عمله:[٥٨]
- يثبط أقنية الصوديوم والكالسيوم
- يزيد تركيز ال GABA عن طريق تثبيط تقويضه
- يعطى فمويا أو وريديا
- الجرعة: تحميل (٢٠ ملغ كغ) على شكل تسريب وريدي بطيء خلال ٢٠ دقيقة بمعدل (١-٣) ملغ كغ د ثم جرعة صيانة ٥ ملغ كغ خلال٢٤ساعة.
- يستقلب بالكبد، يطرح عن طريق الكلية.
- يرتبط ببروتينات البلازما (٩٠-٩٥) %
- يبدأ عمله خلال (٢٠-٣٠)د وريديا، ذروة تأثيره (٣٠-٦٠)د، نصف عمره (١٠-١٥) ساعة.
- له تداخلات دوائية كثيرة (خاصة ادوية اختلاج مرافقة)
- **التأثيرات الجانبية:**
- لها علاقة بالعمر، كمية الجرعة، معدل التسريب.
- حيث تزداد التأثيرات كلما كان المريض صغير السن، وبزيادة كمية الجرعة وزيادة معدل التسريب.
- **تأثيرات شائعة:**

- صداع، رنح، رأرأة، أعراض مخيخيه، ضخامة لثة، نقص حمض الفوليك، تظاهرات جلدية (طفح تحسسي حويصلي، وفي الحالات الشديدة انحلال بشرة سمي، متلازمة ستيفن جونسون، شعرانية) [٥٩-٦٠]
- **تظاهرات هضمية:** وهي أولى التظاهرات غثيان، اقياء.
- **تظاهرات لها علاقة بزيادة سرعة ومعدل التسريب:**
- تثبط الجهاز العصبي
- هبوط ضغط واضطراب نظم
- متلازمة Purple glove syndrome: ألم ووذمة تغير لون في الطرف البعيد لموقع تسريب الفينتوئين.
- **مضاد الاستطباب:** الحساسية، بطء قلب وحصار القلب، إصابة كبدية سابقة بسياق الفينتوئين.

٤-٣-٢ فالبروات الصوديومValproate:

- آلية عمله:
- يثبط الفالبروات إطلاق الانفراغات الشاذة عن طريق تثبيط قنوات الصوديوم والكالسيوم ويعمل على مواقع مختلفة من عمل الكاربامازبين والفينتوئين بأماكن أكثر فعالية من حيث الاستدامة،
- ويزيد من تركيز ال GABA في الدماغ بآلية زيادة تشكيله حيث يحفز انظيم الديكاربوكسيلاز،
- ويثبط تقويضه وبالتالي زيادة ال GABA بشكل كبير في الدماغ [٦١-٦٢].
- وبهذا يكون الفالبروات من مضادات الاختلاج واسعة الطيف: صرع مقوي رمعي معمم وجزئي وغيره.
- ونظرا لآلية تأثيره على قنوات الكالسيوم من نوع ((T-Type)) فهو يعتبر الخط الثاني في صرع الغياب بعد الايتوسوكساميد [٦٣-٦٤].
- يعطى فمويا أو شرجيا أو وريديا
- الجرعة:

- تحميل (٢٠-٤٠) ملغ كغ تسريب وريدي خلال (٥-١٥) دقيقة، ليس هناك مخاطر من التسريب السريع [٦٥-٦٦] يمكن تكرارها ثم صيانة نبدأ بجرعة ١٠ ملغ كغ يوم مع رفع تدريجي حسب السيطرة على النوبات.
- يرتبط ببروتينات البلازما (٨٠-٩٠) %
- يستقلب في الكبد ويعد مثبط شديد لنظام ال CYP وUGT، يطرح عن طريق الكلية.
- وريديا يبدأ تأثيره بعد (٥-١٠) دقائق.
- شرجيا بعد (١٥-٣٠) دقيقة.
- فمويا بعد (٣٠-٦٠) دقيقة.
- ذروة تأثيره بعد (٣٠-٦٠) دقيقة وريديا، شرجيا (١-٢) ساعة
- نصف عمره (٧-١٣) ساعة
- له تداخلات دوائية هامة وكثيرة
- تأثيرات جانبية:
- الاشيع هضمية: غثيان، اقياء، زيادة الوزن مقاومة الانسولين [٦٧-٦٨]، سلس بولي، ارتفاع خمائر كبد (٥-١٠) % على المدى الطويل هذه التأثيرات غالبا ما تزول مع الاستمرار بالعلاج.
- ولكن هناك أشكال أكثر خطورة من السمية التي يمكن أن تحدث مع الفالبروات، بما في ذلك اعتلال الدماغ بفرط الامونيا، إصابة الخلايا الكبدية الحادة، والتهاب البنكرياس الحاد [٦٩-٧٠].

- **اعتلال الدماغ بفرط الامونيا الناتج عن الفالبروات:** Valproate-related hyperammonemia encephalopathy (VHE)

يؤدي الى اعتلال دماغي حاد او تحت حاد، يتظاهر بزيادة الاختلاجات ونادرا غيبوبة ووفاة [٧١]. يمكن ان يحدث VHE من دون خلل في خمائر الكبد أو ارتفاع مستوى الفالبروات في الدم، يتم العلاج بإيقاف الفالبروات أيام قليلة واستخدام الكارثيتين أو عن طريق التحال الدموي.

عوامل الخطورة لذلك جرعة عالية من الفالبروات، واستخدام مضادات اختلاج أخرى.

- **إصابة كبدية حادة مع اليرقان:Acute hepatocellular injury with jaundice** :

تحدث الإصابة الكبدية الحادة مع اللون اليرقاني خلال السنة الأولى من العلاج وخاصة الاشهر الستة الأولى. ونادرا ما تتظاهر بقصور كبد خاطف ووفاة.

عوامل الخطورة عمر أقل من سنتين، العلاج المتعدد، والامراض الاستقلابية المرافقة [٧٢-٧٣].

لذلك من التوصيات لاستخدام الفالبروات المراقبة الدورية لخمائر الكبد خاصة خلال الأشهر الستة الأولى من العلاج.

- **التهاب البنكرياس الحاد Acute pancreatitis:**

أحد المضاعفات النادرة للعلاج بالفالبروات [٧٤-٧٥].

الاعراض تشبع اعراض التهاب البنكرياس الناتج عن أسباب أخرى (ألم بطني واقياء). الشفاء عفوي، هذا التأثير فردي ليس له علاقة بالجرعة أو مدة العلاج.

☜ **مضادات الاستطباب:**

العمر أقل من سنتين، أصابة كبدية، الامراض الاستقلابية.

٤-٤ موجز:

من أهم الادوية المضادة للصرع الفالبروات الذي يتميز بطيف تأثيره الواسع وتنوع طرق إعطاءه

الفصل الخامس: الطريق عبر المستقيم –تشريح وفيزيولوجيا:

٥-١ تمهيد:

يعتبر الطريق عبر المستقيم بديلاً عملياً لإعطاء الدواء سواء تأثير جهازي أو موضعي، يعود استخدامه الى العصور القديمة، حيث أول استخدام للتحاميل عبر الشرج عام ١٧٦٣م من قبل أبقراط.

وكلمة تحميلة من أصل لاتيني Suppositorium تعني بديل Supponere [٧٦]، وأول تحاميله للأطفال هي باراسيتامول عام ١٩٨١م [٧٧].

٥-٢ تشريح المستقيم:

المستقيم هي الجزء الأخير من الأمعاء الغليظة من نهاية السين الى فتحة الشرج، الاختلاف الرئيسي للمستقيم بين البالغين والأطفال هو الحجم.

عند طفل عمره شهر يكون طول المستقيم ٣سم ومساحة سطحه ١٨سم٢، في حين طوله عند طفل عمره ١٠سنوات ١٢سم ومساحة سطحه ٢٣٠سم٢. [٧٨]

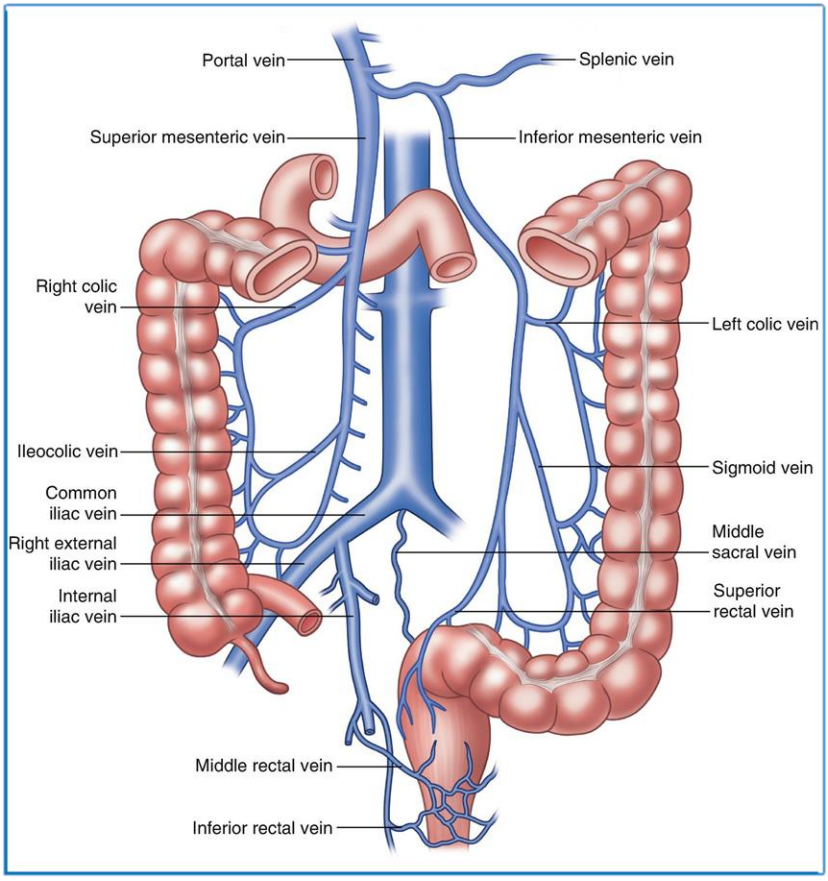
يتكون السطح المخاطي للمستقيم من طبقة واحدة من الخلايا الظهارية العامودية هي المسؤولة عن الامتصاص، وبينها خلايا كأسية تفرز المخاط الذي يحمي الغشاء المخاطي [٧٩].

- **يقسم المستقيم الى قسمين:**

القسم العلوي: يروى بالشريان المستقيمي العلوي، والنزح الوريدي الى الوريد الباسوري العلوي الذي يصب بوريد الباب الذي يمر الى الكبد ومنه الى الدورة الجهازية.

أما القسم السفلي: يروى بالشريان المستقيمي المتوسط والسفلي، وينزح وريديا الى الوريد الباسوري المتوسط والسفلي اللذان يصبان بالأجوف السفلي وبالتالي الى الدورة الجهازية مباشرة.

بين هذه الاوردة الباسورية الثلاثة اتصالات وتشابكات واسعة في جميع أنحاء المستقيم [٨٠].



رسم توضيحي (4) يوضح العود الوريدي لقناة المستقيم. (الدورة الجهازية والدورة البابية)

٣-٥ آلية الامتصاص:

يتم الامتصاص عبر الغشاء المخاطي بآلية الانتشار السلبي مشابهة تماما لآلية الامتصاص بالسبيل الهضمي [٨١].

وكما تم الحديث عنه سابقا فانه يتم نقل الدواء في القسم العلوي من المستقيم الى الكبد عبر وريد الباب وبالتالي يخضع للاستقلاب الكبدي في حين أنه في القسم السفلي للمستقيم يصل مباشرة الى الدوران الجهازي،

تم اثبات في العديد من الدراسات أن حوالي ٥٠٪ من الدواء الذي يتم امتصاصه من المستقيم سيتجاوز الكبد وبالتالي يقلل من تأثير المرور الكبدي الاولي [٨٢].

أما بالنسبة للشكل الدوائي المفضل للإعطاء عبر المستقيم هو الشكل السائل لما لها من مزايا تتعلق بالذوبان وإطلاق الدواء والامتصاص الأسرع [٨٣].

٤-٥ ميزات الطريق عبر المستقيم:

يتميز عن الطريق الهضمي العلوي بانة: أسرع، آثار جانبية أقل (هضمية وجهازية)، لا يتعلق بالطعام، مفضل في حالات الإقياء والغثيان وعدم القدرة على البلع وجراحة الأمعاء.

ولكنه أقل مساحة من سطح الأمعاء.

يتميز عن الطريق الوريدي: سهولة الحصول عليه خاصة في حالة البدانة، التجفاف والصدمة، لا يحتاج تأمينه لخبرة، آمن أكثر.

٥-٥ موجز:

يعتبر الطريق عبر المستقيم طريقا واعدا للاستخدام الدوائي عند الأطفال لما له من خصوصية امتصاص وانتشار دوائي هام، يعتبر طريقا جهازيا سريعا وفعالا وسهل الاستخدام خاصة في حالة الطوارئ.

الفصل السادس: الفالبروات عبر الشرج:[٨٤]

٦-١-تمهيد:

في هذا الفصل سوف نتحدث عن الفالبروات بالطريق الشرجي بشكل خاص وهو جوهر دراستنا

٦-٢-التاريخ الطبي للاستخدام:

كما ذكرنا سابقا يتمتع الفالبروات بخصائص مضادة للاختلاج واسعة الطيف وقد تم الحديث عن ذلك منذ سبعينيات القرن الماضي، فقد قام العلماء في تلك الفترة بالعديد من الدراسات على الأطفال والبالغين التي تم من خلالها شرح كافة الخصائص والحرائك الدوائية للعقار سواء عبر الطريق الوريدي أو الفموي واخرها الشرجي.

وقد كان العالم **Vajda et al** عام **١٩٧٨م** أول من تحدث عن الاعطاء الشرجي للفالبروات.

٦-٣-الحرائك الدوائية:

يعتبر الامتصاص عبر المستقيم سريع نسبيا حيث يبدأ التأثير خلال ١٥-٣٠ دقيقة، وفي اكتر من ٥٠٪ يتجاوز الامتصاص العبور الاولي في الكبد من خلال ما تم شرحه سابقا.

يعتبر التوافر الحيوي للدواء جيد (٨٠-٩٠) %. ويصل ذروة تأثيره خلال ١-٢ ساعة، يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة (٩٠-٩٥) % يعبر الحاجز الدماغي الدموي، عمره النصفي ٩-١٣ ساعة.

الاطراح كلويا عبر البول بنسبة كبيرة.

٦-٤-طريقة الاعطاء والسواغ المستخدم:

يفضل وضع الطفل بوضعية اضطجاع جانبي، وذلك لسهولة الاعطاء ولضمان ادخال الدواء كاملا، وكان السواغ الأنسب للعقار هو السواغ المائي ففي دراسات سابقة قام العلماء بالمقارنة بين السواغ المائي والدهني وتفوق المائي على الدهني نظرا لسهولة وسرعة الامتصاص.

ويتعلق الامتصاص الشرجي للفالبروات بكمية الجرعة المستخدمة فكلما زادت الجرعة زاد الامتصاص ومما سبق أثبتت الدراسات أن الجرعة المثلى هي ٢٠ ملغ كغ.

٦-٥-موجز:

مما سبق نستنتج أن الفالبروات عبر الشرج أقل تأثيرات جانبية، أسرع تأثيرا، فعال في الحالات الاسعافية.

الفصل السابع: الدراسات المرجعية:

٧-١-تمهيد:

تم الحديث عن الحالة الصرعية عند الأطفال بمئات الأبحاث بغية الوصول للتدبير الأمثل.

نستعرض في هذا الفصل أبرز الدراسات التي تناولت موضوعا شبيها بموضوع دراستنا من ناحية العقار المستخدم وطريق الاعطاء.

٧-٢-دراسة Treatment of status epilepticus in children with rectal sodium valproate (٨٥)

أجريت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية حول العلاج بالفالبروات الشرجي في الحالة الصرعية المعندة على أدوية الخط الأول والثاني، بإشراف الباحث **Carter Snead** وزملاؤه، في مشفى الأطفال التابع لجامعة **Alabama** في برمنغهام في الولايات المتحدة الامريكية بين عام **1984-1982**.

تهدف هذه الدراسة لأثبات فعالية وامان الفالبروات المعطى عن طريق المستقيم في تدبير الحالة الصرعية المعندة عند الأطفال.

شملت الدراسة سبعة أطفال (4 ذكور و٣ أناث) تراوحت أعمارهم (1.7سنة-16سنة) بمتوسط ٧.٧ سنة، لديهم حالة صرعية على أرضية متنوعة أشيعها السبب الالتهابي، وكان جميع الأطفال قد خضعوا للعلاج بالديازيبام ثم الفينتوئين ثم الفينتوباربيتال دون توقف الاختلاج ثم عولجوا بالفالبروات الشرجي مع ملاحظة تحسن واضح بالفعالية الاختلاجية سريريا وكهربائيا وبلغت نسبة الاستجابة الكاملة للمرضى ٧١.٤٪.

الأطفال المقبولين في الدراسة تم قبولهم في وحدة العناية المشددة واجراء تخطيط دماغي كهربائي مستمر لهم مع متابعة مخبرية لقياس مستوى الدواء في المصل بفترات متتالية.

الاستجابة تم تحديدها على أنها توقف سريري وكهربائي للفعالية الاختلاجية.

تم استخدام شراب الفالبروات الفموي المتوفر لديهم (5 مل=250 ملغ) تم أعطاء جرعة تحميل في البداية 20ملغ كغ ثم بعد 8 ساعات الاستمرار بجرعات صيانة، حيث تم تمديد الكمية بكمية مماثلة من الماء واعطاءها حقنا شرجيا.

وفي النهاية تم أثبات فعالية الديباكين الشرجي في علاج الحالة الصرعية المستعصية عند إعطائه عن طريق المستقيم بجرعة 20 ملغ كغ.

٣-٧- Comparing the Effect of Intravenous Midazolam with Rectal Sodium Valproate in Controlling of children with Refractory Status Epilepticus:[86]

أجريت هذه الدراسة المستقبلية الحشدية حول مقارنة الفالبروات الشرجي والميدازولام الوريدي في علاج الحالة الصرعية المعندة عند الأطفال، بإشراف الباحثان Mahmoudian و Najafian في مشفى الزهراء التابع لجامعة أصفهان الإيرانية في عام **2006**م.

شملت الدراسة على **35** طفل بين **(1.5-5) سنة**، مع نسبة ذكور ٦٨.٤٪، لديهم حالة صرعية على أرضية متنوعة تم قبولهم في وحدة العناية المشددة في المشفى مع تطبيق أدوية الخط الأول (الديازيبام) والثاني (الفينتوئين والفينوباربيال) وفي حال عدم الاستجابة على الادوية السابقة يدخل الطفل في الدراسة، تم تقسيمهم الى مجموعتين فردية وزوجية وفق الاتي:

المجموعة الفردية تم تطبيق شراب الفالبروات **20 ملغ كغ** ممدد بكمية من الماء مماثلة، في حال توقف الاختلاج خلال **20** دقيقة من الحقنة الشرجية يستمر إعطاء الفالبروات فمويا

المجموعة الزوجية تم اعطاؤهم ميدازولام وريديا **400 مكغ كغ** تسريبا وريديا خلال **20 دقيقة** بعدها تسريب مستمر **200مكغ كغ د** لمدة **6** ساعات.

الاستجابة تحدد بعد **20 دقيقة** من الاعطاء بتوقف النوب سريريا وكهربائيا

وتمت كالسابق مراقبة مخبرية دورية للمرضى.

وكانت نتائج الدراسة كالتالي: مجموعة الميدازولام استجابة للعلاج بنسبة ٨٤٪ خلال ٤.٥ دقيقة، ولكن جميع المرضى احتاجوا للقبول في وحدة العناية المشددة والاستمرار بالتسريب الوريدي المستمر للعقار.

أما مجموعة الفالبروات الشرجي فكانت الاستجابة ٦٣٪ خلال ١٦ دقيقة دون الحاجة للقبول في العناية المشددة وتم استكمال العلاج فمويا.

مما سبق خلصت الدراسة الى أن الميدازولام هو الأسرع ولكن الفالبروات هو الأكثر أمانا.

٧-٤-Comparison of Phenytoin, Valproate and Levetiracetam in Pediatric Convulsive Status Epilepticus:[87]

أجريت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية حول مقارنة فعالية الفينتوئين والليفراسيتام والفالبروات وريديا في السيطرة على الحالة الصرعية التشنجية عند الأطفال، بإشراف الباحث **Vignesh** وزملاؤه في قسم العناية المركزة في معهد **Jawaher Lala** للدراسات العليا والبحث العلمي في **الهند** عام **٢٠٢٠م**.

شملت الدراسة على ١١٠ طفل تراوحت أعمارهم بين ال ٣ أشهر وال ١٢ سنة جميعهم لديهم حالة صرعية تشنجية فشل اللورازيبام في السيطرة عليها بعدها تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات عشوائيا وتطبيق العقارات الثلاثة.

مجموعة الفينتوئين كان متوسط العمر فيها ٤٤ شهر، وكانت نسبة الذكور ٥٤.٣٪، وكان أشيع نمط للاختلاج المعمم بنسبة ٧٤٪، مع ترافقه بترفع حروري، كان متوسط السيطرة على الاختلاج ٣د ولم تحدث وفيات.

تم استبعاد الأطفال مع حالة صرعية غير تشجية، أمراض كبدية أو كلوية أو أفات استقلابية أمراض نزفية وغيرها.

تم تحديد النتيجة الأولية بإيقاف الاختلاج بعد ١٥د من إتمام حقن الدواء أي بعد ٣٥د من بدء الحقن.

وتحدثت أيضا عن نتائج أخرى مثل المدة الزمنية لتوقف الاختلاج والاثار الجانبية للأدوية والحاجة للتهوية الصناعية وغيرها من النتائج.

كانت النتيجة الأولية السيطرة على الحالة الصرعية باستخدام الليفراسيتام ٩٤٪ والفينتوئين ٨٩٪ والفالبروات ٨٤٪ ولكن لم يتم الحصول على أي فرق احصائي حيث كانت ال.P=0.38

وبهذا كان الفينتوئين والفالبروات والليفراسيتام وريديا لها نفس الفعالية في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال.

٧-٥-موجز:

وبذلك نلاحظ من الدراسات السابقة فعالية وأمان الفالبروات عبر الاعطاء الشرجي، وبأنه لا يوجد فرق احصائي بينه وبين الادوية الأخرى في السيطرة على الحالة الصرعية، وبذلك يمكن اعتباره كخط من الخطوط الاسعافية لمعالجة الحالة الصرعية عند الأطفال.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث–التصميم–المواد والطرائق

١–١ تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة الدراسة والمواد والطرائق المستخدمة والمنهج الاحصائي المتبع.

١–٢ خلفية البحث:

تعد الحالة الصرعية SE من أشيع الاضطرابات العصبية الاسعافية في طب الأطفال، ونظرا للعواقب الوخيمة المترتبة عليها فان تشخيصها وتدبيرها يعتبر من أولويات طبيب الأطفال الممارس.

بالنسبة للتدبير الاسعافي فهناك العديد من البروتوكولات المتبعة في العلاج وجميعها تتفق بالخط الأول الاسعافي وهو البنزوبازبينات نظرا لخصائصه المميزة بالعبور السريع للحاجز الدماغي الوعائي ولكن له نصف عمر قصير نسبيا، وتختلف هذه البروتوكولات فيما بينها بالخطوط التالية.

ان الهدف من التدبير هو انهاء الفعالية الاختلاجية سريريا وكهربائيا بأسرع فترة ممكنة تفاديا للعواقب العصبية طويلة الأمد الناتجة عنها.

١–٣ سؤال البحث:

هل فالبروات الصوديوم الشرجي أكثر فعالية في ضبط الاختلاج والسيطرة على الحالة الصرعية من الفينتوئين الوريدي وما هي فعاليته في ذلك؟

وهل يعتبر بديلاً عن أدوية الخط الثاني في تدبير الحالة الصرعية؟

١-٤ هدف البحث:

١. إثبات فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الاختلاجات وضبط الحالة الصرعية.

٢. مقارنة الفعالية العلاجية بين فالبروات الصوديوم الشرجي والفينتوئين الوريدي في تدبير الحالة الصرعية.

١-٥ عينة البحث:

جميع الأطفال المراجعين لإسعاف مشفى الأطفال الجامعي بقصة اختلاج فشلت أدوية الخط الاول (الديازيبام) في إيقافه، والمحققين لمعايير القبول والاستبعاد.

تم اجراء الدراسة في الفترة الزمنية من **٢٠٢٣\٨\١١م** الى تاريخ **٢٠٢٥\٢\١١م**.

- **معايير القبول:**

✓ الأطفال من عمر ٦ أشهر الى ١٣ سنة.

✓ حالة صرعية

✓ فشل الخط الأول في العلاج(الديازيبام)

- **معايير الاستبعاد:**

☒ أصابه كبدية معروفة أو آفة استقلابية

☒ العمر خارج المجال المذكور أعلاه

☒ حساسية دوائية

☒ الصفيحات أقل من ٥٠ ألف

١-٦ مواد وطرائق البحث:

١- **نمط الدراسة:** دراسة حشديه تداخلية مستقبلية

٢- **مكان وزمان الدراسة:** قسم الإسعاف في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، لمدة عام ونصف من تاريخ ٢٠٢٣\٨\١١ الى عام ٢٠٢٥\٢\١١م.

٣- **متغيرات الدراسة:** شملت الدراسة متغيرات كمية وكيفية عدة:

- العمر
- الجنس
- التاريخ الطبي: -تأخر تطور
- اختلاجات سابقة
- أدوية اختلاج
- قصة عائلية للاختلاج
- سبب الاختلاج: (حروري- رض على الراس-الية التهابية-أخرى)
- شكل الاختلاج: (معمم، جزئي بسيط، جزئي معقد)
- مدة الاختلاج
- مرافقات الاختلاج: (حرارة، اضطراب شاردي)
- العقار المستخدم: (الفينتوئين الوريدي-الفالبروات الشرجي)
- التقييم بعد التطبيق: (توقف الاختلاج-عدم توقف الاختلاج)
- المدة الزمنية للاستجابة.

تم شرح آلية الاختلاج بالتفصيل وضرورة معالجته ومخاطره لأهالي الأطفال المشمولين بالدراسة وأخذ موافقتهم لتطبيق عقارات الدراسة بعدها تم تثقيفهم للتعامل مع حالة الطفل وضرورة التزامهم بالعلاج المنزلي والمتابعة الدورية لأطفالهم.

٤- طريقة الدراسة ومراحل العمل:

وضعت استمارة في الإسعاف المركزي في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق لجمع البيانات المتعلقة ب: الاسم، العمر، الجنس، صفات الاختلاج (نمط، شكل، مدة، مرافقات) مع نوع العقار الذي تم استخدامه والتقييم بعد التطبيق (استجابة او لا).

بعد جمع العينات سيتم تقسيم الأطفال عشوائيا (مريض-مريض بالتناوب) الى مجموعتين ثم تطبيق عقارات الدراسة (فينتوئين تحميل وريدي، فالبروات إعطاء شرجي) وفق الآتي:

- **المجموعة A:** الأطفال المراجعين للإسعاف ب اختلاج لم يتوقف على إعطاء الفوستان مرتين متتاليتين (الشرجي او الوريدي) ، بعدها تم البدء بالخط الثاني واعطاؤهم فينتوئين تسريب وريدي جرعة ٢٠ ملغ كغ خلال ٢٠ دقيقة، مع مراقبة حثيثة للاستجابة وهي توقف سريري للاختلاج وعودة التنفس منتظم.

- **المجموعة B:** هم الأطفال مع اختلاج كالسابق فشل الخط الأول بعد الاعطاء مرتين متتاليتين بعدها تم تطبيق الفالبروات شرجيا بجرعة ٢٠ ملغ كغ الاعطاء كان بطريقة خاصة (حيث يوضع الطفل وضعية اضطجاع جانبي ويتم ادخال سوند في فوهة الشرج تقريبا ٢ سم وإعطاء الدواء دفشا عبره خلال (٢-٣)د ، ثم المحافظة على الاليتين مغلقتين والسوند بمكانه مدة ١٠د بعد الاعطاء)، حيث تم استخدام شراب فموي وهو الشراب المتوفر في مشفانا وتم إعطاء الأطفال الجرعة حسب الوزن، مع مراقبة الاستجابة بتوقف الاختلاج وعودة التنفس منتظم.

٤-١ التحليل الاحصائي:

- ✓ جمعت البيانات على استمارة خاصة لكل طفل وأدخلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثم صدرت لأجراء التحليل الاحصائي الى برنامج IBM SPSS النسخة ٢٦.
- ✓ بالنسبة للصفات الديموغرافية لخصت باستخدام المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات المستمرة مع تمثيلها بيانيا بواسطة مخطط الاعمدة وبنسبة مئوية % للمتغيرات الكيفية مع عرضها ضمن الجدول.

- ✓ طبق اختبار العينات المستقل Independent-sample t Test في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية ذات التوزع الطبيعي.
- ✓ طبق اختبار كاي مربع Chi square في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكيفية.
- ✓ كما استخدم البرنامج لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة a=0.05 حيث نقبل الفرضية البديلة- التي تنص على ان الفروقات بين المتغيرات المدروسة ذات دلالة إحصائية-إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الدلالة أي P-value ≤ a=0.05، ونقبل الفرضية العدمية-التي تنص على ان الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية إذا كانت p-value >0.05.

١-٨ موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع شرح مفصل عن ألية العمل والطرق الإحصائية المتبعة في البحث للوصول الى إجابة على السؤال البحثي.

١-٩ الاستمارة البحثية:

نعرض فيما يلي نموذجا للاستمارة التي تم استخدامها في دراستنا:

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

استمارة بحث علمي

دراسة فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي

في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي.

المعلومات الشخصية:

الاسم: .....

العمر: .....

الجنس: .....

التاريخ الطبي:

تأخر تطور روحي حركي.....

اختلاجات سابقة: .....

تناول أدوية اختلاج: .....

قصة عائلية للاختلاج: .....

سبب الاختلاج: اختلاج حروري: ..... رض على الراس: ..... آلية التهابية: ..... أخرى: .....

شكل الاختلاج: معمم: ..... جزئي بسيط: ..... جزئي معقد: .....

مدة الاختلاج: .....

مرافقات الاختلاج: حرارة: ..... اضطراب شاردي: .....

العقار المستخدم: الفينتوئين الوريدي: ..... الفالبروات الشرجي: .....

تقييم بعد التطبيق: .....

توقف الاختلاج: .....عدم توقف الاختلاج: .....

المدة الزمنية للاستجابة: .....

الشكل (1) استمارة خاصة بمرضى الاختلاج المقبولين في المشفى.

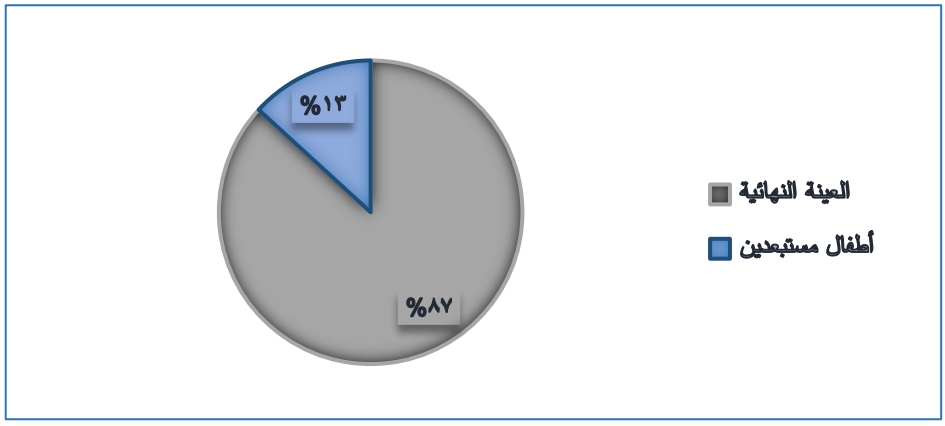
الفصل الثاني: النتائج Results

٢-١ تمهيد:

-يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الاحصائي المناسب، ابتداء من السمات العامة للعينة وحتى دراسة أشيع عوامل الخطر للاختلاج وتسليط الضوء أيضا على أشيع أسباب الاختلاج مع مقارنة نتائج تطبيق العقارين على الاختلاجات المختلفة.

٢-٢ السمات العامة للعينة:

في البداية بلغ عدد العينة ١٠٧ مرضى مراجعين لإسعاف مشفى الأطفال الذين حققوا معايير القبول في الدراسة، تم استبعاد ١٥ أطفال بنسبة ١٣٪ بسبب رفض الاهل الدخول في الدراسة، لتصبح عينتنا ٩٢ طفل بنسبة ٨٧٪ والذين حققوا المعايير وتم تطبيق عقارات الدراسة عليهم.



مخطط(1) العينة البدئية والنهائية

وكان عدد العينات في كل مجموعة ٤٦ طفل.

تمت دراسة العينة بعد فرزها الى مجموعتين عشوائيا(مريض-مريض) ومن ثم المقارنة بينهما من حيث متغيرات الدراسة:

- **الجنس**
- **العمر**
- **التاريخ الطبي:**
  - تأخر تطور روحي حركي
  - سوابق اختلاجات
  - سوابق تناول أدوية اختلاجات
  - قصة عائلية للاختلاج
- **سبب الاختلاج:**
  - حروري
  - التهابي
  - ضمور دماغي
  - رض دماغي
  - أسباب أخرى
- **شكل الاختلاج:**
  - معمم
  - جزئي معقد
  - جزئي بسيط
- **مدة الاختلاج**
- **مرافقات الاختلاج:**
  - ترفع حروري

- اضطراب شاردي

- **فعالية العلاج:**

- توقف الاختلاج

- عدم توقف الاختلاج

- **المدة الزمنية للاستجابة**

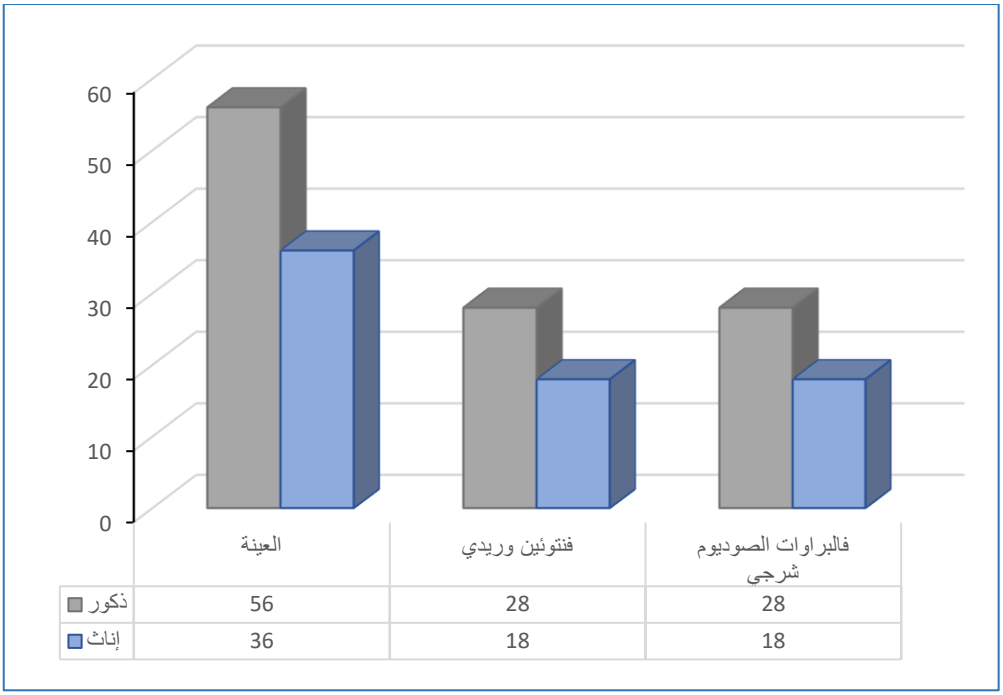
٢-٣ الجنس:

بالنسبة للتوزع تبعا للجنس شملت العينة ٥٦ ذكراً بنسبة ٦٠.٨٧٪، و٣٦ أنثى بنسبة ٣٩.١٣٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** شملت ٢٨ ذكراً بنسبة ٦٠.٨٧٪، و١٨ أنثى بنسبة ٣٩.١٣٪.
- **مجموعة الفينتوئين:** شملت ٢٨ ذكراً بنسبة ٦٠.٨٧٪ و١٨ أنثى بنسبة ٣٩.١٣٪.

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 =0.082 وقيمة p-value = 0.778 وبالتالي **لا يوجد فرق هام** إحصائياً في توزع العينة حسب الجنس.

يبين المخطط رقم (٢) توزع العينة حسب الجنس حيث يتضح من المخطط أن أغلب المرضى كانوا ذكوراً.



مخطط (2) توزع العينة حسب الجنس

٤-٢ العمر:

كان متوسط العمر في العينة ٣.٦١ سنة، والانحراف المعياري ٢.١٩، وتراوحت القيم بين ٨ أشهر – ١٠ سنة، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كان المتوسط ٣.٦ سنة، والانحراف المعياري ٢.٢٤، وتراوحت القيم بين ٨ أشهر – ٩ سنوات
- **مجموعة الفينتوئين:** كان المتوسط ٣.٥٧ سنة، والانحراف المعياري ٢.١٥، وتراوحت القيم بين ٨ أشهر – ١٠ سنة

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع الأعمار معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student–T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Independent Student T test كانت قيمة T =0.26 وقيمة p-value = 0.79 وبالتالي **لا يوجد فرق** هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث العمر

يبين الجدول رقم (١) توزع المرضى حسب العمر.

جدول (1) توزع العينة حسب العمر

	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
N	46	46
Mean	3.6	3.57
Standard Deviation	2.24	2.15
Range	8 أشهر – 9 سنوات	8 أشهر – 10 سنة
Student-T Test	0.26	
P Value	0.79	

لدى دراسة التاريخ الطبي للمرضى تم التركيز على الآتي:

٢-٥ توزع العينة حسب وجود تأخر التطور الروحي الحركي:

كانت نسبة الأطفال المصابين بتأخر تطور روحي حركي ٢٨ طفل بنسبة ٣٠.٤٣٪، والأطفال السليمين٦٤ طفل بنسبة ٦٩.٥٧٪.

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كان موجوداً عند ١٣ مريضاً بنسبة ٢٨.٢٦٪، وغير موجوداً عند ٣٣ مريضاً بنسبة ٧١.٧٤٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كان موجوداً عند ١٥ مريضاً بنسبة ٣٢.٦١٪، وغير موجوداً عند ٣١ مريضاً بنسبة ٦٧.٣٩٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 0.05 وقيمة p-value = 0.82

وبالتالي **ليس هناك فرق** إحصائي هام بين المجموعتين.

جدول(2) توزع العينة حسب تأخر التطور

	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين	العينة
تأخر التطور	13 (28.26%)	15 (32.61%)	28 (30.43%)
عدم وجود تأخر التطور	33 (71.74%)	31 (67.39%)	64 (69.57%)
X^2	0.05		
P Value	0.82		

٦-٢ توزع العينة حسب وجود قصة عائلية للاختلاج:

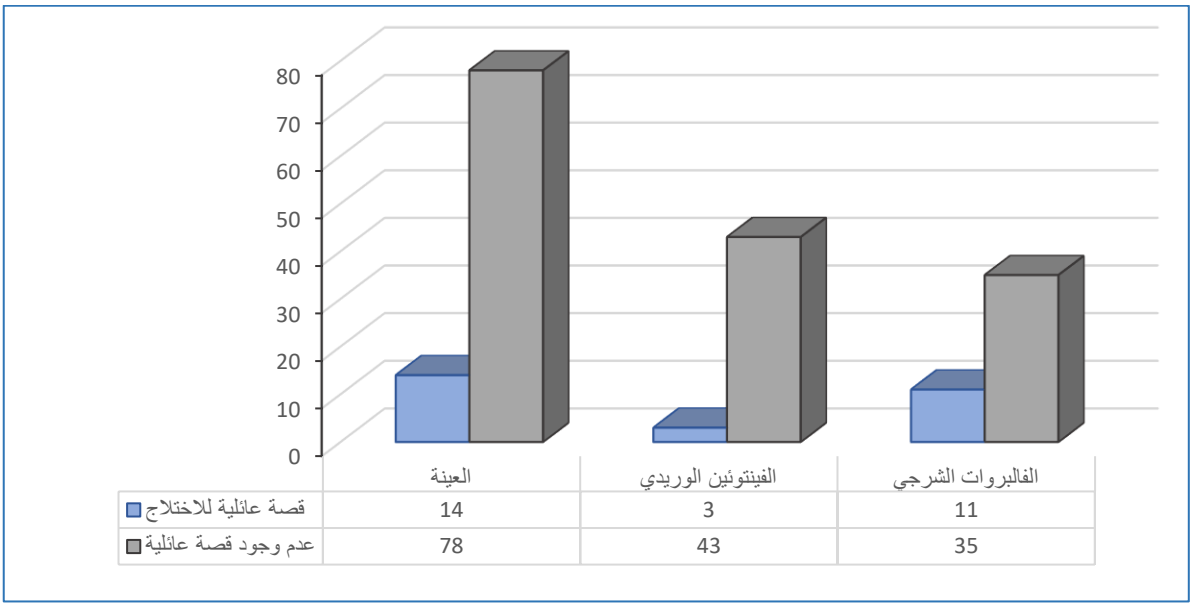
بالرجوع الى القصة العائلية للاختلاج كان هناك ١٤مريض لديه قصة عائلية إيجابية بنسبة ١٥.٢٪، وغير موجودة عند ٧٨ مريض بنسبة ٨٤.٧٪.

وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كانت موجودة عند ١١ مريضاً بنسبة ٢٣.٩١٪، وغير موجودة عند ٣٥ مريضاً بنسبة ٧٦.٠٩٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كانت موجودة عند ٣ مرضى بنسبة ٦.٥٢٪، وغير موجودة عند ٤٣ مريضاً بنسبة ٩٣.٤٧٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 =4.1 وقيمة p-value =0.042

وبالتالي **هناك فرق احصائي** هام بين المجموعتين.



مخطط (3) توزع العينة حسب القصة العائلية للاختلاج

٢-٧ توزع العينة حسب وجود اختلاجات سابقة

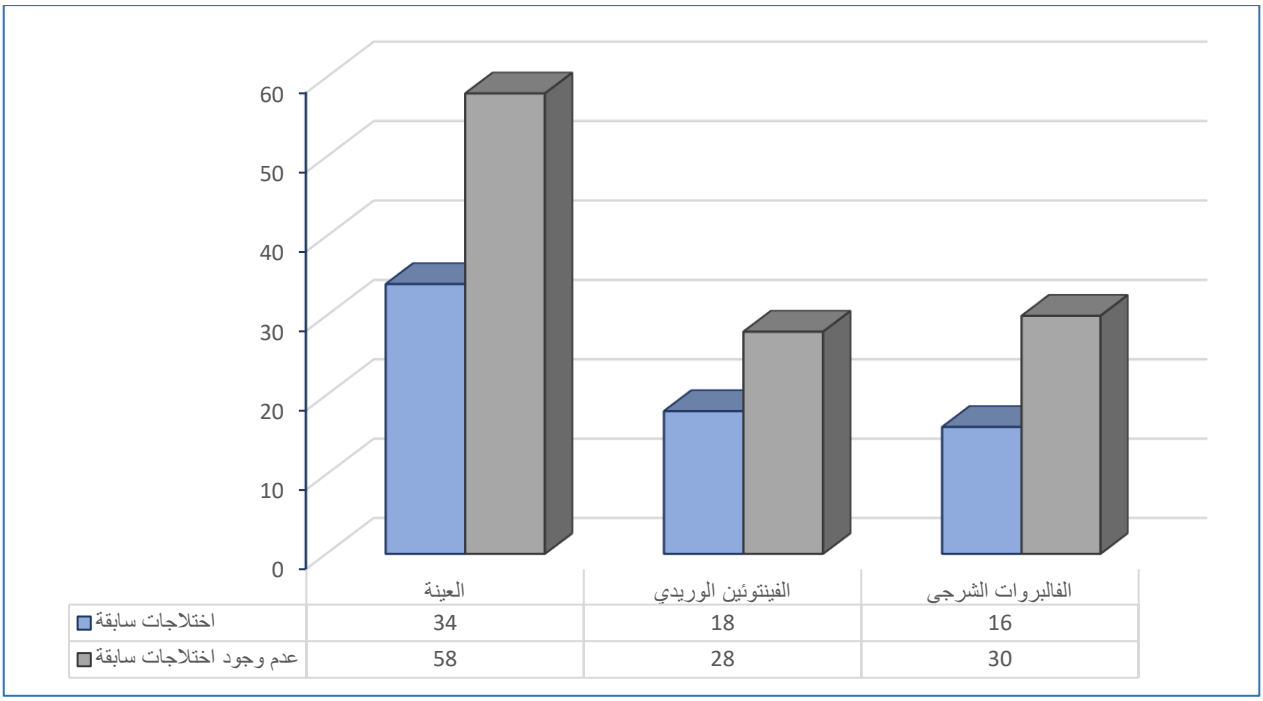
كانت الاختلاجات السابقة موجودة في العينة عند ٣٤ مريض بنسبة ٣٦.٩٦٪، وغير موجودة عند ٥٨ مريضا بنسبة ٦٣.٠٤٪.

وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كانت موجودة عند ١٦ مريضاً بنسبة ٣٤.٧٨٪، وغير موجودة عند ٣٠ مريضاً بنسبة ٦٥.٢٢٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كانت موجودة عند ١٨ مريضاً بنسبة ٣٩.١٣٪، وغير موجودة عند ٢٨ مريضاً بنسبة ٦٠.٨٧٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 =0.047 وقيمة p-value = 0.829

وبالتالي **ليس هناك** فرق احصائي هام بين المجموعتين.



مخطط (4) توزع العينة حسب الاختلاجات السابقة

٢-٨ توزع العينة حسب وجود قصة تناول أدوية اختلاج سابقة:

كان عدد الأطفال من العينة كاملة الموضوعون على أدوية اختلاج سابقا ٣٢ بنسبة ٣٤.٧٨٪، والأطفال غير الموضوعين على أدوية ٦٠ بنسبة ٦٥.٢٢٪.

وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كانت موجودة عند ١٦ مريضاً بنسبة ٣٤.٧٨٪، وغير موجودة عند ٣٠ مريضاً بنسبة ٦٥.٢٢٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كانت موجودة عند ١٦ مريضاً بنسبة ٣٤.٧٨٪، وغير موجودة عند ٣٠ مريضاً بنسبة ٦٥.٢٢٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 0 وقيمة p-value = 1 **وبالتالي ليس هناك** فرق احصائي بين المجموعتين.

جدول (3) توزع العينة حسب أدوية الاختلاج السابقة

	العينة	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
أدوية الاختلاج السابقة	32(34.78%)	16(34.78%)	16(34.78%)
عدم وجود أدوية الاختلاج السابقة	60(65.22%)	30(65.22%)	30(65.22%)
X^2	0		
P Value	1		

بعد ذلك تم المقارنة بين المجموعتين وفقا لسبب الاختلاج وقد تم تحديد أشيع أسباب الاختلاج وفق الاتي:

٢-٩ توزع العينة حسب سبب الاختلاج:

وجد أن أشيع سبب للاختلاج في المجموعتين هو الاختلاج الناتج عن أسباب التهابية (التهاب دماغ بالهربس، التهاب سحايا ودماغ، التهاب دماغ فيروسي في سياق فيريميا معممة) كان عدد الأطفال ٢٧ طفل بنسبة ٢٩.٣٥٪، يليه الاختلاجات عند أطفال الضمور الدماغي عدد الأطفال ٢٤ بنسبة ٢٦.٠٩٪، ثم الاختلاج الحروري بعدد أطفال ١٧ ونسبة ١٨.٤٨٪، وهناك

اختلاجات في سياق أسباب أخرى (اورام دماغية، ،فرط ضغط، كيسة عنكبوتية) وعددهم ١٢ بنسبة ١٣.٠٤٪ أما الاختلاجات الناتجة عن الرض الدماغي فقد كانت نسبتها مساوية لنسبة الأسباب الأخرى عدد الأطفال ١٢ بنسبة ١٣.٠٤٪.

وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** اختلاج حروري عند ١٠ مرضى بنسبة ٢١.٧٤٪، الاختلاجات عند أطفال الضمور الدماغي عند ١٣ مريضاً بنسبة ٢٨.٢٦٪، آلية التهابية عند ١٥ مريضاً بنسبة ٣٢.٦١٪، رض دماغي عند ٢ بنسبة ٤.٣٥٪، أسباب أخرى عند ٦ مرضى بنسبة ١٣.٠٤٪
- **مجموعة الفينتوئين:** الاختلاج الحروري عند ٧ مرضى بنسبة ١٥.٢٢٪، آلية التهابية عند ١٢ مرضى بنسبة ٢٦.٠٩٪، رض دماغي عند١٠أطفال بنسبة ٢١.٧٤٪، الاختلاجات عند أطفال الضمور الدماغي ١١ بنسبة ٢٣.٩١٪، أسباب أخرى عند ٦ مريضاً بنسبة ١٣.٠٤٪

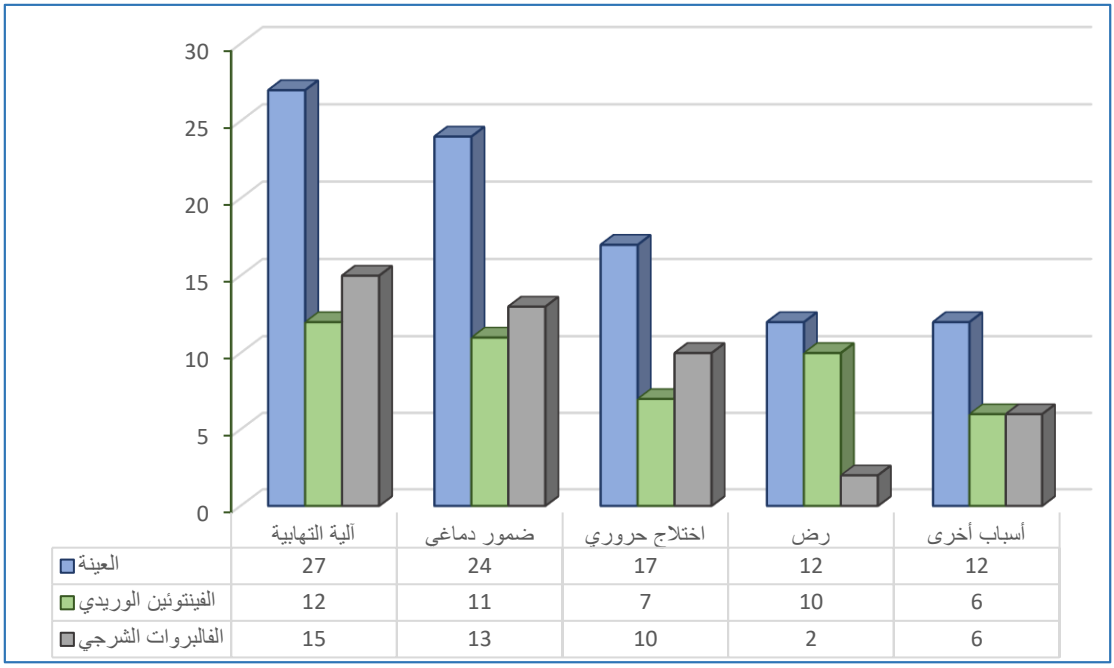
عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 6.36 وقيمة p-value = 0.607

وبالتالي **ليس هناك فرق احصائي** هام بين المجموعتين.

جدول (4) توزع العينة حسب سبب الاختلاج

	العينة	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
ترفع حروري	17(18.48%)	10(21.74%)	7(15.22%)
ضمور دماغي	24(26.09%)	13(28.26%)	11(23.91%)
آلية التهابية	27(29.35%)	15(32.61%)	12(26.09%)
رض دماغي	12(13.04%)	2(4.35%)	10(21.74%)
أسباب أخرى	12(13.04%)	6(13.04%)	6(13.04%)
X^2	6.36		

P Value	0.607



مخطط (5) توزع العينة حسب سبب الاختلاج

٢-١٠ توزع العينة حسب شكل الاختلاج:

اعتدنا هنا في تصنيف الاختلاج على أنه: معمم او جزئي بسيط (عدم ترافق الاختلاج مع غياب وتدني وعي) او جزئي معقد (ترافق الاختلاج مع غياب او تدني وعي).

فكان النمط المعمم هو الشكل الاشيع في العينة موجوداً عند ٧٤ مريضاً بنسبة ٨٠.٤٪، الجزئي المعقد عند ٨ مرضى بنسبة ٨.٧٪، الجزئي البسيط عند ١٠ مريضاً بنسبة ١٠.٩٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** معمم عند ٣٥ مريضاً بنسبة ٧٦.١٪، الجزئي معقد عند ٧ مرضى بنسبة ١٥.٢٪، جزئي بسيط عند ٤ مرضى بنسبة ٨.٧٪.

- **مجموعة الفينتوئين:** معمم عند ٣٩ مريضاً بنسبة ٨٤.٨٪، وجزئي معقد عند مريض بنسبة ٢.٢٪، جزئي بسيط عند ٦ مرضى بنسبة ١٣.٠٤٪.

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 5.129 وقيمة p-value = 0.077

وبالتالي **ليس هناك فرق** إحصائي هام بين المجموعتين

جدول (5) توزع العينة حسب شكل الاختلاج

	العينة	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
معمم	74(80.5%)	35(76.1%)	39(84.8%)
جزئي معقد	8(8.7%)	7(15.2%)	1 (2.2%)
جزئي بسيط	10(10.9%)	4(8.7%)	6(13.04%)
X^2	5.129		
P Value	0.077		

١١-٢ توزع المرضى حسب مدة الاختلاج:

كان متوسط مدة الاختلاج في العينة ٦.٧٥ دقيقة، والانحراف المعياري ١.٥٥د، وتراوحت القيم بين ٤– ١٠ دقائق، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كان المتوسط ٦.٦ دقيقة، والانحراف المعياري ١.٤د، وتراوحت القيم بين ٤– ١٠ دقائق

- **مجموعة الفينتوئين:** كان المتوسط ٦.٩ دقيقة، والانحراف المعياري ١.٧د، وتراوحت القيم بين ٥– ١٠ دقائق

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع مدة الاختلاج معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student–T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Independent Student T test كانت قيمة T = 0.8وقيمة

p–value = 0.326

وبالتالي **ليس هناك** فرق احصائي هام بين المجموعتين.

جدول (6) توزع العينة حسب مدة الاختلاج

	العينة	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
N	92	46	46
Mean	6.75	6.6	6.9
Standard Deviation	1.55	1.4	1.7
Range	4– 10 دقائق	4– 10دقائق	5 – 10 دقائق
Student–T Test	0.8		
P Value	0.326		

بعدها تم دراسة مرافقات الاختلاج والمقارنة بين المجموعتين وفق الاتي:

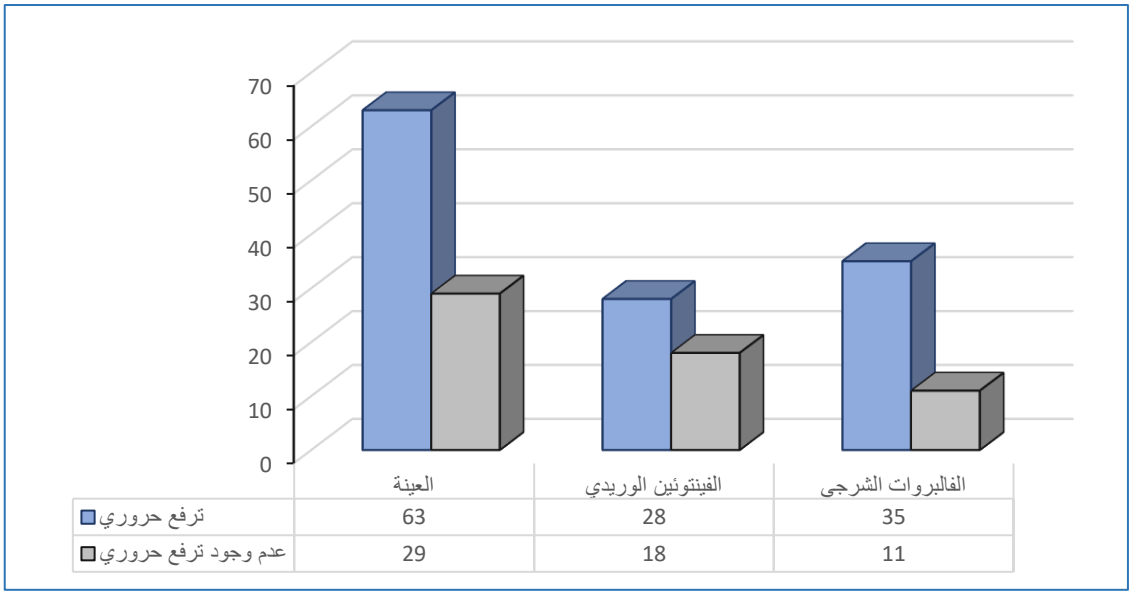
٢-١٢ توزع العينة حسب ترافق الاختلاج مع الترفع الحروري:

كان الترفع الحروري أشيع مرافقات الاختلاج في المجموعتين حيث كان موجوداً عند ٦٣ مريضاً بنسبة ٦٨.٥٪، وغير موجود عند ٢٩ مريضاً بنسبة ٣١.٥٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كان موجوداً عند ٣٥ مريضاً بنسبة ٧٦.١٪، وغير موجود عند ١١ مريضاً بنسبة ٢٣.٩٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كان موجوداً عند ٢٨ مريضاً بنسبة ٦٠.٩٪، وغير موجود عند ١٨ مريضاً بنسبة ٣٩.١٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 1.813 وقيمة p-value = 0.178

وبالتالي **ليس هناك فرق** احصائي هام بين المجموعتين.



مخطط (6) توزع العينة حسب الترفع الحروري

٢-١٣ توزع العينة حسب ترافق الاختلاج مع الاضطراب الشاردي:

كان الاضطراب الشاردي في العينة موجوداً عند ١٨ مريضاً بنسبة ١٩.٦٪، وغير موجود عند ٧٤ مريضاً بنسبة ٨٠.٤٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** كان موجوداً عند ١١ مريضاً بنسبة ٢٣.٩٪، وغير موجود عند ٣٥ مريضاً بنسبة ٧٦.١٪
- **مجموعة الفينتوئين:** كان موجوداً عند ٧ مرضى بنسبة ١٥.٢٪، وغير موجود عند ٣٩ مريضاً بنسبة ٨٤.٨٪

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 0.622 وقيمة p-value = 0.430

وبالتالي **ليس هناك** فرق احصائي هام بين المجموعتين.

جدول (7) توزع العينة حسب الاضطراب الشاردي

	العينة	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
الاضطراب الشاردي	18(19.6%)	11(23.9%)	7(15.2%)
عدم وجود الاضطراب الشاردي	74(80.4%)	35(76.1%)	39(84.4%)
X^2	0.622		
P Value	0.430		

بعدها تم المقارنة بين المجوعتين وفقا للاستجابة للعلاج:

٢-١٤ توزع العينة حسب فعالية العلاج:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

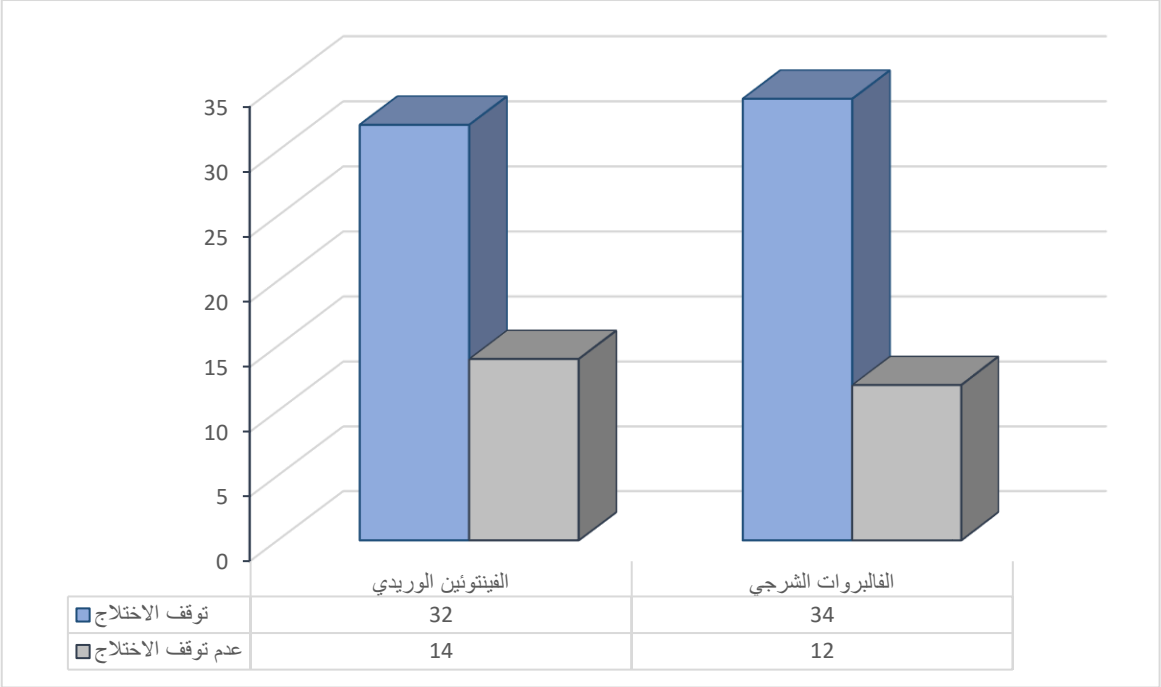
- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** توقف الاختلاج عند ٣٤ مريضاً بنسبة ٧٣.٩٪، ولم يتوقف عند ١٢ مريضاً بنسبة ٢٦.١٪، حيث تم استخدام أدوية اختلاج أخرى لدى ٥ أطفال بنسبة (١٠.٨٪)، واحتاج ٧ أطفال لإجراء تنبيب رغامي بنسبة (١٥.٣٪).
- **مجموعة الفينتوئين:** توقف الاختلاج عند ٣٢ مريضاً بنسبة ٦٩.٦٪، ولم يتوقف عند ١٤ مريضاً بنسبة ٣٠.٥٪، حيث تم استخدام أدوية اختلاج لدى ٩أطفال بنسبة (١٩.٧٪)، واجراء تنبيب رغامي عند ٥ أطفال بنسبة (١٠.٨٪).

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة X2 = 0.054 وقيمة p-value = 0.817

وبالتالي **ليس هناك** فرق احصائي هام بين المجموعتين.

جدول (8) توزع العينة حسب فعالية العلاج

	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
فعالية العلاج	34(73.9%)	32(69.6%)
عدم فعالية العلاج	12(26.1%)	14(30.4%)
X^2	0.054	
P Value	0.817	



مخطط (7) توزع العينة حسب فعالية العلاج

٢-١٥ توزع المرضى حسب المدة الزمنية للاستجابة:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي:** العينة ٣٤ طفل الذين استجابوا للعلاج، كان المتوسط ٣.٤ دقيقة، والانحراف المعياري ٠.٨، وتراوحت القيم بين ٢– ٥ دقائق.
- **مجموعة الفينتوئين:** العينة ٣٢ طفل الذين استجابوا للعلاج، كان المتوسط ٤.٦ دقيقة، والانحراف المعياري ٠.٧١ دقيقة، وتراوحت القيم بين ٣– ٧ دقيقة.

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع المدة الزمنية للاستجابة معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student–T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Independent Student T test كانت قيمة T = 3.79 وقيمة

p-value = 0.0003

وبالتالي **هناك فرق احصائي هام** بين المجموعتين.

مما سبق نستنتج أن للدوائين الفعالية العلاجية نفسها ولكن مع بدء تأثير أسرع للفالبروات مقارنة بالفينتوئين.

جدول (9) توزع العينة حسب المدة الزمنية للاستجابة

	فالبروات الصوديوم الشرجي	الفينتوئين
N	34	32
Mean	3.4	4.6
Standard Deviation	0.8	0.71
Range	2- 5 دقائق	3 - 7 دقيقة
Student-T Test	3.79	
P Value	0.0003	

٢-١٦-موجز:

تمت دراسة فعالية تطبيق الفالبروات شرجيا كخط ثاني في تدبير الحالة الصرعية عند الأطفال ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي حيث تم تقسيم أفراد العينة الى مجموعتين.

المجموعة الأولى (A) تطبيق فينتوئين وريدي والمجموعة الثانية (B) تطبيق الفالبروات شرجيا.

مما سبق نستنتج أنه لا يوجد فرق هام احصائيا بين مجموعتي الدراسة من حيث أهم المتغيرات (الجنس، العمر، شكل وسبب الاختلاج، وأخيرا الفعالية العلاجية)

مما يدل على تجانس عينات الدراسة مما يعطي مصداقية أكثر لإثبات هدف البحث.

وهكذا نستنتج أن للعقارين الفعالية العلاجية نفسها مع تفوق الفالبروات الشرجي على الفينتوئين الوريدي في سرعة الاستجابة.

مما يدل على أنه يمكن اعتبار الفالبروات الشرجي خطا من خطوط تدبير الحالة الصرعية الغير مستجيبة على الخط الأول في العلاج.

الفصل الثالث: المناقشة

٣-١ تمهيد:

تم أجراء هذه الدراسة الحشدية على مرضى الحالة الصرعية غير المستجيبين على الخط الأول الذين راجعوا اسعاف مشفى الأطفال بدمشق خلال الفترة الزمنية ٢٠٢٣\٨\١١ الى تاريخ ٢٠٢٥\٢\١١ وتم تطبيق عقارين مختلفين وبطريقتين مختلفتين أيضا ومتابعة الاستجابة لهذه الادوية.

ننوه هنا أنه لا يوجد دراسات عالمية حديثة اعتمدت الفالبروات الشرجي كخط من خطوط تدبير الحالة الصرعية، ولكن قديما هناك العديد من الدراسات العالمية التي ناقشت وأثبتت فعالية الفالبروات الشرجي عند الأطفال والبالغين وقارنته مع العديد من الادوية مثل الفينوباربيتال والميدازولام وغيرها ودرست التوافر البيولوجي أيضا، ولكن لدينا لم يتم التطرق لهذا الموضوع قديما ولا حديثا، وهذا ما دفعنا لإجراء هذه الدراسة بغية الحصول على نتائج مثبتة عمليا يكون لها دور مفيد في تدبير الحالة الصرعية.

سنناقش في هذا الفصل أهم النتائج التي خلصت اليها دراستنا مع مقارنتها بأهم الدراسات المرجعية المشابهة لدراستنا.

٣-٢ المقارنة:

في سياق مناقشة نتائج دراستنا سنقارن هذه النتائج مع دراسات عدّة:

٣-٢-١ الجنس:

وجدنا في دراستنا تفوق الذكور على الاناث في المجموعتين بنسبة (٦٠.٨٧٪) وبالمقارنة مع الدراسات الأخرى شاهدنا توزع مشابه، ففي دراسة **< Snead et la >** كانت نسبة الذكور في مجموعة الفالبروات الشرجي (٥٧.١٪)، وفي دراسة

<Mahmoudian et la> كانت نسبة الذكور في مجموعة الفالبروات عبر الشرج (٦٨.٤٪) وفي دراسة **Vignesh et < la>** كانت نسبة الذكور في مجموعة الفينتوئين الوريدي (٥٤.٣٪).

٣-٢-٢ العمر:

كان متوسط العمر في دراستنا ٣.٦ سنة ولم يكن هناك فرق في متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة, الفالبروات (٣.٦سنة) والفينتوئين (٣.٥٧سنة)

في دراسة **<Vignesh et la>** كان متوسط العمر في مجموعة الفينتوئين الوريدي ٤٤شهر، وفي دراسة **Snead et la> <** كان متوسط العمر لمرضى الفالبروات الشرجي ٧.٧سنة.

٣-٢-٣ -تأخر التطور الروحي الحركي:

ان نسبة الأطفال المراجعين باختلاجات ولديهم تأخر تطور روحي حركي مرافق (٣٠.٤٣٪) وكان توزعهم متقارب بين المجموعتين فلم يكن هناك فرق احصائي هام، الفالبروات الشرجي (٢٨.٢٦٪)، والفينتوئين الوريدي (٣٢.٦١٪)، ولم يتم التطرق لهذا المعيار الا عند **<Vignesh et la>** حيث كانت نسبة الأطفال مع تأخر تطور روحي حركي في مجموعة الفينتوئين الوريدي (١٤٪).

٣-٢-٤ -قصة عائلية للاختلاج:

ان وجود قصة عائلية للاختلاج يؤهب للاختلاجات عند الأطفال وخاصة إذا كانت قصة عائلية لاختلاج حروري او في سياق متلازمات عصبية عضلية.

في دراستنا وجد أن هناك ما يقارب (١٥.٢٪) من الأطفال لديهم قصة عائلية إيجابية وتوزعت كالتالي (٢٣.٩٪) في مجموعة الفالبروات الشرجي، و(٦.٥٪) في مجموعة الفينتوئين.

فكان هناك فرق احصائي هام بين المجموعتين.

وتم التطرق لهذا المعيار عند **<Vignesh et la>** حيث كانت القصة العائلية موجودة عند (١١٪) في مجموعة الفينتوئين الوريدي.

٣-٢-٥ سبب الاختلاج:

أما بالحديث عن سبب الاختلاج فقد لاحظنا من دراستنا أن أشيع سبب للاختلاج والحالة الصرعية هو الاختلاج بآلية التهابية (التهاب دماغ، التهاب سحايا، التهاب دماغ في سياق فيريميا) وكانت النسبة (٢٩.٣٪)، في الفالبروات (٣٢.٦٪) وفي الفينتوئين (٢٦.٩٪)، وهذا يتفق مع الدراسات الأخرى عند**<Snead et la >** وعند **<Mahmoudian et la>**.

يليه في دراستنا الاختلاجات الناتجة عن التشوهات الخلقية والضمور الدماغي (٢٦.٠٩٪) ثم الاختلاج الحروري بنسبة (١٨.٤٨٪).

أما الدراسات المرجعية فكانت الأسباب التالية التشوهات الخلقية ثم الامراض الوعائية.

بالنسبة للفروقات الإحصائية في مجموعتي الدراسات لدينا فلم يكن هناك فرق احصائي هام بين المجموعتين.

٣-٢-٦ شكل الاختلاج:

كان أشيع شكل للاختلاج في دراستنا الاختلاج المعمم (٨٠.٥٪) في كلا المجموعتين، وهذا ما يترافق مع الدراسات الأخرى عند **<Snead et la >**كان شكل الاختلاج المعمم لمرضى الفالبروات الشرجي (٥٧.١٪) وعند**<Vignesh et la>** كان نمط الاختلاج في مجموعة الفينتوئين الوريدي معمم عند (٧٤٪).

٣-٢-٧ المدة الزمنية للاختلاج:

أن مدة الاختلاج من الأمور المهمة في دراستنا، فقد كان متوسط مدة الاختلاج في عينتنا جميعها ٦.٧ د بانحراف معياري١.٥د، وتراوحت المدة بين (٤-١٠) د.

لم يتم التحدث عن هذا المعيار في الدراسات المرجعية.

وأيضا لم يكن هناك فرق احصائي هام بين مجموعتي الدراسات لدينا.

٣-٢-٨ مرافقات الاختلاج (الترفع الحروري-الاضطراب الشاردي):

كان الترفع الحروري أشيع مرافقات الاختلاج في دراستنا بنسبة (٦٨.٥٪)، في مجموعة الفالبروات (٧٦.١٪)، وبنسبة (٦٠.١٪) في مجموعة الفينتوئين، وهذا يتفق مع دراسة**<Vignesh et la>** كان الترفع الحروري مرافق للاختلاج في مجموعة الفينتوئين الوريدي بنسبة (٦٦٪)، أما الدراسات الأخرى لم تتطرق الى ذكر هذا المعيار.

ومن المرافقات أيضا الاضطراب الشاردي فقد كان موجود لدينا بنسبة (١٩.٦٪)، في الفالبروات (٢٣.٩٪)، وفي الفينتوئين (١٥.٢٪).

وقد ذكر ذلك**<Vignesh et la>** فقد كان الاضطراب الشاردي موجود عند (١١٪) من مجموعة الفينتوئين الوريدي.

٣-٢-٩ الفعالية والاستجابة للعلاج:

كانت نسبة فعالية العلاج في دراستنا في مجموعة فالبروات الصوديوم الشرجي (٧٣.٩٪)، وفي مجموعة الفينتوئين (٦٩.٦٪) بدون فرق هام إحصائياً، وفي دراسة **<Vignesh et al>**كانت نسبة فعالية العلاج في مجموعة الفينتوئين ٨٩٪ بدون فرق هام إحصائياً عن الفالبروات (٨٣٪)، والليفيتيراسيتام (٩٤٪) وريديا، وفي دراسة**<Snead et al>** كان كانت نسبة الاستجابة لمرضى الفالبروات عبر الشرج ٧١.٤٪ والاستجابة المتوسطة ١٤.٣٪، وعدم الاستجابة مع وفاة الطفل بسبب التهاب الدماغ

١٤.٣٪، وفي دراسة**<Mahmoudian et al>** كانت نسبة فعالية الفالبروات عبر الشرج ٦٣٪ وكانت أقل بشكل هام إحصائياً من الميدازولام (٨٤.٢٪).

٣-٢-١٠المدة الزمنية للاستجابة:

في مجموعة الفالبروات كانت متوسط المدة الزمنية لإيقاف الاختلاج ٣.٤ دقيقة بعد إعطاء الفالبروات شرجيا، أما الفينتوئين فكان متوسط المدة الزمنية للاستجابة ٤.٦ دقيقة من بدأ تحميل الفينتوئين وريديا.

وبالتحليل الاحصائي كان هناك فرق احصائي هام بين المجموعتين لصالح الفالبروات الشرجي.

وبالنسبة للدراسات السابقة فقد تحدث **< Snead et la>** عن المدة الزمنية للاستجابة حيث ذكر أن ٥ أطفال من أصل ٧ أصبحوا من دون اختلاجات تماما سريريا وكهربائيا خلال ٢٤ ساعة من أعطاء الفالبروات الشرجي وبمتوسط (١١.٥ساعة) مع تحسن مصاحب في نمط تخطيط الدماغ الكهربائي، أما **<Mahmoudian et la>** فقد كانت المدة الزمنية المتوسطة للاستجابة (١٦.٥) دقيقة عند استخدام الفالبروات، أما في دراسة **<Vignesh et la>** كان متوسط زمن السيطرة على الاختلاج في مجموعة الفينتوئين ٣ دقائق.

مما سبق نستنتج أن هناك توافق بين دراستنا والدراسات المرجعية بأغلب المتغيرات منها نسبة الفعالية العلاجية لكل من الفينتوئين والفالبروات، أما بالنسبة لمتوسط المدة الزمنية للاستجابة توافقت مع دراسة Vignesh بالفترة الزمنية للاستجابة للفينتوئين، وبالنسبة للفالبروات فقد كان هناك اختلاف بين دراستنا ودراسة Mahmoudian وقد يعود ذلك لعدة عوامل منها الخطة العلاجية المتبعة للدراستين حيث كان الفالبروات في دراستنا كخط ثاني أما في دراسة Mahmoudian فقد كان كخط ثالث بعد الفينتوئين والفينتوباربيتال وما يرافق ذلك من تداخلات دوائية وغيرها علاوة على الفترة الزمنية بين الدراستين وما يرافقها من تغير في تركيز وفعالية الدواء.

جدول (10) مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات المرجعية

		دراستنا (٩٢طفل)		دراسة Vignes (١١٠ طفل)	دراسة mahmoudian (٣٨طفل)	دراسة Snead (٧أطفال)
		المجموعةA (٤٦ مريض) الفينتوئين	المجموعة B (٤٦ مريض) الفالبروات	مجموعة الفينتوئين (٣٥مريض)	مجموعة الديباكين الشرجي (١٩مريض)	مجموعة الديباكين الشرجي (٧ مرضى)
المكان		سوريا	سوريا	الهند	إيران	الولايات المتحدة
الزمان		٢٠٢٥	٢٠٢٥	٢٠٢٠	٢٠٠٦	١٩٨٤
نسبة الذكور		٦٠.٨٧٪	٦٠.٨٧٪	٥٤.٣٪	٦٨.٤٪	٥٧.١٪
متوسط العمر		٣.٥٧سنة	٣.٦٠سنة	٤٤شهر	٣.٢سنة	٧.٧سنة
التاريخ المرضي	تأخر التطور	٣٢.٦١٪	٢٨.٢٦٪	١٤٪	–	–
	قصة عائلية	٦.٥٪	٢٣.٩٪	١١٪	–	–
سبب الاختلاج	آلية التهابية	٢٦.٩٪	٣٢.٦٪		٣١.٥٪	٢٨.٦٪
	ضمور دماغي	٢٣.٩٪	٢٨.٢٪	–	–	١٤.٣٪
شكل الاختلاج	معمم	٨٤.٨٪	٧٦.١٪	٧٤٪	–	٥٧.١٪
	شقي بسيط	١٣.٤٪	٨.٧٪	١١٪	–	–
مرافقات الاختلاج	ترفع حروري	٦٠.٩٪	٧٦.١٪	٦٦٪	–	–
	اضطراب شاردي	١٥.٢٪	٢٣.٩٪	–	–	–
فعالية العلاج		٦٩.٦٪	٧٣.٩٪	٨٩٪	٦٣٪	٧١.٤٪
متوسط المدة الزمنية للعلاج		٤.٦ د	٣.٤ د	٣ د	١٦ د	–

٣-٣-موجز:

من خلال تحليل النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات المرجعية تبين أنه يمكن اعتبار الفالبروات الشرجي خطا من خطوط التدبير الدوائي الاسعافي للحالة الصرعية وخاصة في حال تعذر تامين الادوية الأخرى وكما هو الان في بلدنا، او في حال تعذر تامين خط وريدي اسعافي

الجزء الثالث: الخاتمة

٣-١ تمهيد:

تعد الحالة الصرعية من أهم وأخطر الحالات العصبية الاسعافية عند الأطفال كما انها تعتبر حالة مهددة للحياة أذا لم يتم التدخل العلاجي السريع والفعال لما تحمله من مخاطر حدوث أذية عصبية دائمة أو مضاعفات جهازية خطيرة.

يعتمد تدبير الحالة الصرعية على سرعة التشخيص والبدء بالعلاج المناسب، ويعد الوصول الوريدي أحد التحديات الأساسية خاصة عند الأطفال، بالإضافة لصعوبة تامين الادوية الوريدية في وقتنا الراهن عدا عن غلاء الأسعار للأدوية المتوفرة، من هنا برزت الحاجة الى تقييم بدائل علاجية فعالة يمكن اعطاؤها بطرق غير وريدية وتكون متوفرة ورخيصة الثمن، وكل ذلك هدفه تسريع إيقاف النوبة وتقليل الاضرار العصبية المحتملة.

لذلك قمنا بدراستنا بدراسة فعالية الفالبروات الشرجي كخط ثاني في تدبير الحالة الصرعية عند الاطفال المعندة على الخط الأول ومقارنة فعاليته مع الفينتوئين الوريدي.

تم ذلك من خلال دراسة مستقبلية عشوائية شملت **٩٢** مريض في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال المدة ١-٨-٢٠٢٣ وحتى ١-٢-٢٠٢٥.

وقد خلصت الى مجموعة من التوصيات والاستنتاجات يستعرضها هذا الجزء من البحث.

٣-٢ الاستنتاجات:

- ان النتائج الأولية لدراستنا لا تشير لوجود فروقات إحصائية مهمة بين مجموعتي الدراسة، الفالبروات الشرجي والفينتوئين الوريدي، من حيث فعالية العلاج، ولكن تبين أن هناك تفوق للفالبروات الشرجي على الفينتوئين الوريدي من حيث سرعة الاستجابة وإيقاف الحالة الصرعية.
- وبالتالي يعد هذا الشكل الدوائي بديلا مناسبا لتدبير الحالة الصرعية في الحالات التي يصعب فيها تامين خط وريدي خاصة في المنزل او الطوارئ وفي حال عدم تامين أدوية وريدية أخرى.

٣-٣ التوصيات:

- اعتماد فالبروات الصوديوم الشرجي كخيار علاجي فعال في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال.
- تشجيع الكوادر الطبية والصحية على استخدام الفالبروات الشرجي في اقسام الطوارئ كبديلا علاجيا سريعا وفعالا.
- يوصى بدراسة أمكانية تصنيع تحاميل صيدلانية جاهزة من الفالبروات بتراكيز مختلفة مناسبة للأطفال بهدف ضمان تامين تركيز مناسب وسهولة استخدام.
- القيام بدراسات إضافية على نطاق أوسع لتأكيد النتائج وتقييم السلامة طويلة الأمد والتأثيرات الجانبية المحتملة لهذا الشكل الدوائي.

٣-٤ المحددات:

- صغر حجم العينة نسبيا واقتصار الدراسة على مركز طبي واحد.

.

الجزء الرابع: الملاحق

الملحق رقم ١: الموافقة المستنيرة

دراسة فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي

أنا الطبيبة آيات بشير الخطيب، طالبة الدراسات العليا في اختصاص أمراض الأطفال في كلية الطب البشري جامعة دمشق أنفذ هذا البحث الذي يهدف الى أثبات فعالية فالبروات الصوديوم الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال ومقارنته مع الفينتوئين الوريدي وذلك لتحقيق تدبير سريع وفعال للحالة الصرعية وتلافي التأثيرات الضارة لسوء التدبير وتأخيره.

ويتضمن هذا البحث ما يلي:

- سنقوم في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بدراسة تجريبية مستقبلية تتضمن تطبيق عقار الفالبروات الشرجي بجرعة علاجية ٢٠ ملغ كغ للأطفال مع حالة صرعية فشل الخط الاول في ايقاف الاختلاج بغض النظر عن الجنس وسبب الاختلاج.
- ان موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرض طفلكم لملء استبيان خاص بالبحث، وأود أن أوكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لاحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (اعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، كذلك أتعهد بعدم اجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء لا يفيد في علاج مرض طفلكم أو أي تدبير من شأنه أن يؤذي المريض بقصد بغير قصد.

- كما أود أن أشير الى أن ذوي الطفل المشارك(المريض) لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة، وعليه فان المشاركة ليست الزامية، ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، فمن يرغب في المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- **الفوائد:**

تكمن في معرفة مدى فعالية وأمان الفالبروات الشرجي في السيطرة على الحالة الصرعية عند الأطفال

- **المخاطر:**

إضاعة فرصة التحسن على العلاج الوريدي.

الموافقة على المشاركة

أنا الموقع أدناه (والد-والدة-المسؤول القانوني عن الطفل)، أشهد أني قد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعا على ان يشارك طفلي في هذا البحث، وأدرك أني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر، مع ضرورة الإجابة.

الرقم المتسلسل للمشارك (.....) **التوقيع:** .....

التاريخ: .....

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم، وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلتهم.

د. آيات بشير الخطيب ٠٩٥٦٦٨٠٦٢٣ البريدالالكتروني: ayatalkhateeb94@gmail.com

المراجع

1. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Seizure in childhood. In: Mikati MA, Hani AJ, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2021.p.4297
2. Madden, K. (2003). West Nile virus infection and its neurological manifestations. Clinical Medicine & Research, 1(2), 145-150.
3. Borasio, G. D., & Miller, R. G. (2001). Clinical characteristics and management of ALS. In Seminars in Neurology (Vol. 21, No. 02, pp. 155-166). Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
4. Petersen, L. R., Marfin, A. A., & Gubler, D. J. (2003). West nile virus. Jama, 290(4), 524-528.
5. Leis, A. A., & Stokic, D. S. (2005). Neuromuscular manifestations of human West Nile virus infection. Current Treatment Options in Neurology, 7(1), 15-22.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2003). Progress toward global eradication of poliomyelitis, 2002. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 52(16), 366-369.
7. Jeha, L. E., Sila, C. A., Lederman, R. J., Prayson, R. A., Isada, C. M., & Gordon, S. M. (2003). West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. Neurology, 61(1), 55-59
8. Hughes, R. A. C., Newsom-Davis, J. M., Perkin, G. D., & Pierce, J. M. (1978). Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. The Lancet, 312(8093), 750-753.
9. Moulin, D. E., Hagen, N., Feasby, T. E., Amireh, R., & Hahn, A. (1997). Pain in Guillain-Barré syndrome. Neurology, 48(2), 328-331.
10. Thompson, J. A., Filloux, F. M., Van Orman, C. B., Swoboda, K., Peterson, P., Firth, S. D., & Bale Jr, J. F. (2005). Infant botulism in the age of botulism immune globulin. Neurology, 64(12), 2029-2032.
11. Aureli, P., Franciosa, G., & Fenicia, L. (2002). Infant botulism and honey in Europe: a commentary. The Pediatric infectious disease journal, 21(9), 866-868.

12. WILSON, R., MORRIS JR, J. G., SNYDER, J. D., & FELDMAN, R. A. (1982). Clinical characteristics of infant botulism in the United States: a study of the non-California cases. The Pediatric Infectious Disease Journal, 1(3), 148-150.

13. Dietz, V., Milstien, J. B., Van Loon, F., Cochi, S., & Bennett, J. (1996). Performance and potency of tetanus toxoid: implications for eliminating neonatal tetanus. Bulletin of the World Health Organization, 74(6), 619.

14. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., ... & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 56(10), 1515-1523.

15. Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., ... & Treiman, D. M. (2016). Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy currents, 16(1), 48-61.

16. Mendes, A., & Sampaio, L. (2016). Brain magnetic resonance in status epilepticus: a focused review. Seizure, 38, 63-67.

17. Meletti, S., Monti, G., Mirandola, L., Vaudano, A. E., & Giovannini, G. (2018). Neuroimaging of status epilepticus. Epilepsia, 59, 113-119.

18. Fernández, I. S., Goodkin, H. P., & Scott, R. C. (2019). Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Seizure, 68, 16-21.

19. Stewart, W. A., Harrison, R., & Dooley, J. M. (2002). Respiratory depression in the acute management of seizures. Archives of disease in childhood, 87(3), 225-226.

20. McTague, A., Martland, T., & Appleton, R. (2018). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database of Systematic Reviews.(1),

21. Gathwala, G., Goel, M., Singh, J., & Mittal, K. (2012). Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. The Indian Journal of Pediatrics, 79, 327-332.

22. Chin, R. F., Neville, B. G., Peckham, C., Wade, A., Bedford, H., & Scott, R. C. (2008). Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. The Lancet Neurology, 7(8), 696-703.

23. Shnayder, N. A., Grechkina, V. V., Khasanova, A. K., Bochanova, E. N., Dontceva, E. A., Petrova, M. M., ... & Nasyrova, R. F. (2023). Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. Metabolites, 13(1), 134.

24. Noureen, N., Khan, S., Khursheed, A., Iqbal, I., Maryam, M., Sharib, S. M., & Maheshwary, N. (2019). Clinical efficacy and safety of injectable levetiracetam versus phenytoin as second-line therapy in the management of generalized convulsive status epilepticus in children: an open-label randomized controlled trial. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea), 15(4), 468-472.

25. Lyttle, M. D., Rainford, N. E., Gamble, C., Messahel, S., Humphreys, A., Hickey, H., ... & Hobden, G. (2019). Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. The Lancet, 393(10186), 2125-2134.

26. Abend, N. S., & Dlugos, D. J. (2008). Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. Pediatric neurology, 38(6), 377-390.

27. Abend, N. S., Bearden, D., Helbig, I., McGuire, J., Narula, S., Panzer, J. A., ... & Dlugos, D. J. (2014, December). Status epilepticus and refractory status epilepticus management. In Seminars in pediatric neurology (Vol. 21, No. 4, pp. 263-274). WB Saunders.

28. Vasquez, A., Farias-Moeller, R., & Tatum, W. (2019). Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. Seizure, 68, 62-71.

29. Tasker, R. C., Goodkin, H. P., Fernández, I. S., Chapman, K. E., Abend, N. S., Arya, R., ... & Loddenkemper, T. (2016). Refractory status epilepticus in children: intention to treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. Pediatric Critical Care Medicine, 17(10), 968-975.

30. Capovilla, G., Beccaria, F., Beghi, E., Minicucci, F., Sartori, S., & Vecchi, M. (2013). Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: Recommendations of the I talian L eague A gainst E pilepsy. Epilepsia, 54, 23-34.

31. Ozdemir, D., Gulez, P., Uran, N., Yendur, G., Kavakli, T., & Aydin, A. (2005). Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. Seizure, 14(2), 129-132.

32. Ozdemir, D., Gulez, P., Uran, N., Yendur, G., Kavakli, T., & Aydin, A. (2005). Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. Seizure, 14(2), 129-132

33. Hemphill, S., McMenamin, L., Bellamy, M. C., & Hopkins, P. M. (2019). Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. British Journal of Anaesthesia, 122(4), 448-459.

34. van Gestel, S., van Oud-Alblas, H. B., Malingre, M., Ververs, T., Braun, K., & Van Nieuwenhuizen, O. (2005). Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. Critical Care, 9, 1-1.

35. Chen, L., Zhou, B., Li, J. M., Zhu, Y., Wang, J. H., Sander, J. W., ... & Zhou, D. (2009). Clinical features of convulsive status epilepticus: a study of 220 cases in western China. European journal of neurology, 16(4), 444-449.

36. Fountain, N. B., & Lothman, E. W. (1995). Pathophysiology of status epilepticus. Journal of clinical neurophysiology, 12(4), 326-342.

37. Scholtes, F. B., Renier, W. O., & Meinardi, H. (1994). Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. Epilepsia, 35(5), 1104-1112.

38. Winocour, P. H., Waise, A., Young, G., & Moriarty, K. J. (1989). Severe, self-limiting lactic acidosis and rhabdomyolysis accompanying convulsions. Postgraduate Medical Journal, 65(763), 321-322.

39. Miller, M. A., Forni, A., & Yogaratnam, D. (2008). Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient receiving continuous infusion pentobarbital. Annals of Pharmacotherapy, 42(10), 1502-1506.

40. Aminoff, M. J., & Simon, R. P. (1980). Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. The American journal of medicine, 69(5), 657-666.

41. WIJDICKS, E. F., & HUBMAYR, R. D. (1994, November). Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 69, No. 11, pp. 1044-1046). Elsevier.

42. Bjur, K. A., Cannon, B. C., Fine, A. L., Ritter, M. J., Schueler, K. E., & Nemergut, M. E. (2017). Propylene glycol toxicity in adolescent with refractory myoclonic status epilepticus. Case reports in pediatrics, 2017(1), 2979486.

43. Meldrum, B. S., Horton, R. W., Bloom, S. R., Butler, J., & Keenan, J. (1979). Endocrine factors and glucose metabolism during prolonged seizures in baboons. Epilepsia, 20(5), 527-533.

44. Meldrum, B. S., & Brierley, J. B. (1973). Prolonged epileptic seizures in primates: ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. Archives of Neurology, 28(1), 10-17.

45. Belcour, D., Jabot, J., Grard, B., Roussiaux, A., Ferdynus, C., Vandroux, D., & Vignon, P. (2015). Prevalence and risk factors of stress cardiomyopathy after convulsive status epilepticus in ICU patients. Critical Care Medicine, 43(10), 2164-2170.

46. Shimizu, M., Kagawa, A., Takano, T., Masai, H., & Miwa, Y. (2008). Neurogenic stunned myocardium associated with status epileptics and postictal catecholamine surge. Internal Medicine, 47(4), 269-273.

47. Simon, R. P., Bayne, L. L., Tranbaugh, R. F., & Lewis, F. R. (1982). Elevated pulmonary lymph flow and protein content during status epilepticus in sheep. Journal of Applied Physiology, 52(1), 91-95.

48. Hocker, S., Prasad, A., & Rabinstein, A. A. (2013). Cardiac injury in refractory status epilepticus. Epilepsia, 54(3), 518-522.

49. Singhal, P. C., Chugh, K. S., & Gulati, D. R. (1978). Myoglobinuria and renal failure after status epilepticus. Neurology, 28(2), 200-200.

50. Iyer, V. N., Hoel, R., & Rabinstein, A. A. (2009). Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. Critical care medicine, 37(12), 3024-3030.

51. Li, J. M., Chen, L., Zhou, B., Zhu, Y., & Zhou, D. (2009). Convulsive status epilepticus in adults and adolescents of southwest China: mortality, etiology, and predictors of death. Epilepsy & Behavior, 14(1), 146-149.

52. Rizek, P., Ikeda, K. M., Mele, T., Garcia, B., & Gofton, T. E. (2016). Bowel ischemia in refractory status epilepticus: report of two cases and review of the literature. Neurocritical care, 24, 128-131

53. Cereda, C., Berger, M. M., & Rossetti, A. O. (2009). Bowel ischemia: a rare complication of thiopental treatment for status epilepticus. Neurocritical care, 10, 355-358.

54. Choi, D. W. (1992). Excitotoxic cell death. Journal of neurobiology, 23(9), 1261-1276.

55. Rheims, S., & Ryvlin, P. (2014). Patients' safety in the epilepsy monitoring unit: time for revising practices. Current opinion in neurology, 27(2), 213-218.

56. Coulter, D. A., Huguenard, J. R., & Prince, D. A. (1989). Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons. Neuroscience letters, 98(1), 74-78.

57. Rogawski, M. A. (2011). Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target: revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy currents, 11(2), 56-63.

58. Yaari, Y., Selzer, M. E., & Pincus, J. H. (1986). Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 20(2), 171-184.

59. Rzany, B., Correia, O., Kelly, J. P., Naldi, L., Auquier, A., & Stern, R. (1999). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epider mal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. The Lancet, 353(9171), 2190-2194.

60. Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Koyfman, S., Salas-Humara, C., Bazil, C. W., ... & Hirsch, L. J. (2007). Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. Neurology, 68(20), 1701-1709.

61. McLEAN, M. J., & Macdonald, R. L. (1986). Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use-and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, 237(3), 1001-1011.

62. Löscher, W. (2002). Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. CNS drugs, 16, 669-694.

63. Abou-Khalil, B. W. (2016). Antiepileptic drugs. Continuum (Minneap Minn) 22: 132–156.

64. Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Smith, C. T. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews.(٤),

65. Sinha, S., & Naritoku, D. K. (2000). Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology, 55(5), 722-724.

66. Rai, A., Aggarwal, A., Mittal, H., & Sharma, S. (2011). Comparative efficacy and safety of intravenous valproate and phenytoin in children. Pediatric neurology, 45(5), 300-304.

67. Biton, V., Mirza, W., Montouris, G., Vuong, A., Hammer, A. E., & Barrett, P. S. (2001). Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. Neurology, 56(2), 172-177.

68. Verrotti, A., Manco, R., Agostinelli, S., Coppola, G., & Chiarelli, F. (2010). The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. Epilepsia, 51(2), 268-273.

69. Gerstner, T., Teich, M., Bell, N., Longin, E., Dempfle, C. E., Brand, J., & König, S. (2006). Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. Epilepsia, 47(7), 1136-1143.

70. Kumar, R., Vidaurre, J., & Gedela, S. (2019). Valproic Acid–Induced Coagulopathy. Pediatric Neurology, 98, 25-30.

71. Wu, J., Li, J., Jing, W., Tian, X., & Wang, X. (2021). Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment. Epilepsy & Behavior, 120, 107967.

72. Fe, D. (1987). Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. Neurology, 37, 379-385.

73. Koenig, S. A., Buesing, D., Longin, E., Oehring, R., Häussermann, P., Kluger, G., ... & Gerstner, T. (2006). Valproic acid–induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. Epilepsia, 47(12), 2027-2031.

74. Gerstner, T., Büsing, D., Bell, N., Longin, E., Kasper, J. M., Klostermann, W., ... & König, S. (2007). Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. Journal of gastroenterology, 42, 39-48.

75. Werlin, S. L., & Fish, D. L. (2006). The spectrum of valproic acid–associated pancreatitis. Pediatrics, 118(4), 1660-1663.

76. Aiache, J. M., Renoux, R., & Fistre, D. (1984). History of the Suppository Form. In Rectal Therapy: Proceedings of the Symposium on the Advantages and Problems Encountered in Rectal Therapy. Barcelona: JR Prous Publishers (pp. 5-8).

77. Rytting, J. H., & Fix, J. A. (2002). Drug delivery—rectal route. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, Inc., New York, 932-944.

78. Woody, R. C., Golladay, E. S., & Fiedorek, S. C. (1989). Rectal anticonvulsants in seizure patients undergoing gastrointestinal surgery. Journal of pediatric surgery, 24(5), 474-477.

79. Nunes, R., Sarmento, B., & das Neves, J. (2014). Formulation and delivery of anti-HIV rectal microbicides: advances and challenges. Journal of Controlled Release, 194, 278-294.

80. Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., & Tuleu, C. (2014). Rectal route in the 21st Century to treat children. Advanced drug delivery reviews, 73, 34-49.

81. Muranishi, S. "Characteristics of drug absorption via the rectal route." Methods and findings in experimental and clinical pharmacology 6.12 (1984): 763-772.

82. De Boer, A. G., De Leede, L. G. J., & Breimer, D. D. (1984). Drug absorption by sublingual and rectal routes. British journal of anaesthesia, 56(1), 69-82.

83. Allen, L., & Ansel, H. C. (2013). Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Lippincott Williams & Wilkins.

84. Moolenaar, F., Greving, W. J., & Huizinga, T. (1980). Absorption rate and bioavailability of valproic acid and its sodium salt from rectal dosage forms. European Journal of Clinical Pharmacology, 17, 309-315.

85. Snead III, O. C., & Miles, M. V. (1985). Treatment of status epilepticus in children with rectal sodium valproate. The Journal of pediatrics, 106(2), 323-325.

86. Mahmoudian, T., & Najafian, M. (2006). Comparing the effect of intravenous midazolam with rectal sodium valproate in controlling of children with refractory status epilepticus

87. Vignesh, V., Rameshkumar, R., & Mahadevan, S. (2020). Comparison of phenytoin, valproate and levetiracetam in pediatric convulsive status epilepticus: a randomized double-blind controlled clinical trial. Indian Pediatrics, 57, 222-227.

Abstract

Background: *Status epilepticus (SE) is one of the most frequent pediatric neurological emergencies, where rapid diagnosis and timely management are critical to preventing serious long-term consequences. Despite numerous existing protocols, there is consensus on the first-line treatment, while second- and third-line interventions remain areas of ongoing debate and clinical updates.*

Objective: *This study aims to evaluate the efficacy and safety of rectal sodium valproate as a second-line treatment for pediatric status epilepticus unresponsive to initial therapy, in comparison to intravenous phenytoin.*

Methods*: A prospective cohort study was conducted involving 92 children diagnosed with status epilepticus unresponsive to first-line treatment. Patients were admitted to Damascus University Children's Hospital between August 1, 2023, and February 1, 2025. Participants were randomly allocated into two groups: Group A received intravenous phenytoin following diazepam, while Group B was administered rectal sodium valproate after initial therapy failure. Data were statistically analyzed using SPSS version 26.*

Results: *Both groups were equally represented, each comprising 50% of the sample. Demographic characteristics were comparable, with a mean age of 3.6 years and a slight male predominance.*

The most common underlying etiology was inflammatory (29.3%), and the predominant seizure type was complex generalized tonic-clonic seizures (80.5%). The mean seizure duration across the cohort was 6.7 minutes, with fever being the most frequent associated symptom (68.5%).

A statistically significant difference was observed in the time to seizure control: Group B (rectal valproate) achieved seizure cessation in an average of 3.4 minutes post-administration, compared to 4.7 minutes from the start of phenytoin loading in Group A.

Conclusion: *Rectal sodium valproate appears to be an effective and safe second-line therapeutic option for pediatric status epilepticus, achieving rapid seizure control in a substantial proportion of cases (73.9%) within 3.4 minutes of administration.*

Keywords: *Pediatric status epilepticus, rectal sodium valproate, intravenous phenytoin, emergency seizure management*

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Pediatrics

Study of the efficacy rectal sodium valproate in controlling status epilepticus in children and its comparison with intravenous phenytoin

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatric.

By:

Dr. Ayat Basher Alkhateeb

Supervisor:

Prof. Dr. Sameer Baqleh

2025 AD