

مقارنة بين فعالية البريدنيزولون و الـ ACTH في علاج صرع التشنجات الطفلية

سمير عبد اللطيف بقلة*

الملخص

هدف الدراسة: مقارنة فعالية البريدنيزولون الفموي والـ ACTH العضلي في السيطرة على نوب التشنجات الطفلية، أجريت هذه الدراسة في مشفى الأطفال على 60 حالة تشنج طفلي قسموا عشوائياً إلى مجموعتين، عولجت الأولى بالبريدنيزولون والثانية بالـ ACTH. لم نجد فرقاً مهماً في فعالية الدوائين في السيطرة على النوب. حدث زوال تام للنوب في 46.6% في المجموعة الأولى وفي 53.3% في المجموعة الثانية بغض النظر عن سبب المتلازمة الصرعية. في حين وجدنا تفاوتاً في فعالية الدوائين حسب العامل المسبب فتفوق البريدنيزولون في الحالات الناجمة عن النزف الدماغي والتهاب السحايا والحالات الخفية السبب بينما تفوق الـ ACTH في حالات التصلب الحدبي والتشوهات الدماغية وخصج باطن الرحم. بينما كانت أعلى نسبة فشل للبريدنيزولون في الحالات الناجمة عن التصلب الحدبي ومتلازمة Aicardi مقابل حالات التهاب السحايا عند المعالجة بالـ ACTH.

في كلتا المجموعتين كانت هناك علاقة واضحة بين التحسن والبدء الباكر بالعلاج. و أبدى البريدنيزولون أفضلية في منع تطور نوب صرعية لاحقة وبنسبة كبيرة 86% من الحالات التي تحسنت. بينما تفوق الـ ACTH على البريدنيزولون في تحسين التطور الحركي والروحي التالي لتحسن النوب الصرعية، ولكنه كان أكثر تأثيرات جانبية حيث حدثت في 40% من الحالات المعالجة به.

كلمات مفتاحية: التشنجات الطفلية، البريدنيزولون - الـ ACTH، التصلب الحدبي.

* مدرس - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

The Efficacy of Prednisolone and ACTH in the Treatment of Infantile Spasms Epilepsy

Sameer Bakleh *

Abstract

The aim of this study is to compare the efficacy of two steroids (Oral Prednisolone and Intramuscular synthetic ACTH) in the treatment of infantile spasms. 60 child with infantile spasms were divided into 2 groups of 30, the first was treated with oral prednisolone and the other with Intramuscular ACTH.

In general, there were no significant difference between the 2 drugs in controlling the seizures. A complete disappearance of seizures was achieved in 46.6% in the first group and in 53.3% in the second regardless of the etiology of the seizures. Whereas, we find a difference in the efficacy according to the cause of the syndrome. The prednisolone was more active in the cases resulted from intra- cranial Hemorrhages, meningitis, and cryptogenic cases, while the efficacy of ACTH was prominent in the cases of Tuberous sclerosis, cerebral malformation and Intra-Uterine infections ,the prednisolone was principally failed in the cases of tuberous sclerosis and Aicardi Syndrome, while the ACTH was failed in cases of meningitis. In both groups there was a clear relation between the early treatment and the good improvement. the prednisolone was better than the ACTH in preventing the further development of epileptic seizures (86% of cases that improved with the drug).

The ACTH was better than the prednisolone in improving the psychomotor prognosis but it had more side effects.

Key words: Infantile Spasms , Prednisolone, ACTH, Tuberous Sclerosis .

*Assistant .Department of Pediatrics, faculty of medicine, Damascus University.

مقدمة:

وأهمها التصلب الحدبي) وقلمما تكون

التشنجات الطفلية infantile spasms أساسية.

كثيراً ما تكون هذه النوب معندة على

متلازمة صرعية سريرية و تخطيطية

العلاج (ستيروئيدات -

خاصة بالرضع (مرتبطة بالعمر) تحدث

فيغاباترين، بنزوديازيبين)

غالباً بين عمر 4-6 أشهر و قبل عمر

الدراسة العملية

السنة في 90% من الحالات، تتميز

هدف الدراسة:

سريرياً بشكل مميز من النوب تأخذ شكل

المقارنة بين فعالية الـ ACTH العضلي

تشنجات انعطافية أو انبساطية في

والبريدنيزولون الفموي في السيطرة على

الأطراف والجزع أو مختلطة انعطافية

نوب التشنجات الطفلية، ودراسة أفضلية

انبساطية، وهي الأكثر شيوعاً تميل

أحدهما على الآخر والتأثيرات الجانبية

النوب للحدوث في سلسلة cluster أكثر

ودورها في تخفيف العقابيل (تطور

ما تحدث عند بدء النوم أو عند

نوب صرعية أخرى، التأخر الروحي

الاستيقاظ.

الحركي).

وعندما تترافق النوب مع التخطيط

المادة والطريقة:

الدماغي المميز Hypsarrythmia و مع

أجريت دراسة مستقبلية لحالات التشنج

توقف التطور الروحي والحركي أو

الطفي المراجعة لمشفى الأطفال أو

تراجعته تشكل معاً متلازمة ويست West

المقبولة فيه و المشخصة سريرياً بالشكل

syndrome .

المميز للنوب وبخطيط الدماغ النوعي

تقدر نسبة حدوثها بـ 1/2000-4000

Hypsarrythmia بين عامي 2004-

ولادة حية.

2006 استبعد من الدراسة ما كان قد

وتتجم عن أسباب متعددة تصيب الدماغ

عولج مسبقاً بالستيروئيدات. قسم

(قبل ولادية، حول الولادة، بعض

الاضطرابات الاستقلابية أو الوراثة

المرضى و بشكل عشوائي إلى مجموعتين:
المجموعة الأولى: طبق لها علاج بالبريدنيزولون الفموي بجرعة 2 مغ/كغ/يوم مقسمة على 3 جرعات مدة أسبوعين، ثم تم إيقاف الجرعة تدريجياً على مدى أسبوعين.
المجموعة الثانية: طبق لها علاج بالـ ACTH التركيبي العضلي بجرعة 0.025 مغ/كغ/يوم بجرعة واحدة يومياً مدة أسبوعين، ثم تم التخفيف والإيقاف على مدى أسبوعين. وتمت المتابعة سريريا وتخطيطياً من قبل الباحث نفسه. وقيمت نتائج وفعالية المعالجة وفق ما يأتي:

4- تحسن مع نكس: زوال تام للنوب مع تحسن في تخطيط الدماغ (خلال 6 أشهر من إيقاف العلاج).
وتوبع التطور الروحي و الحركي لمرضى المجموعتين مدة سنة بعد بدء المعالجة، كما توبع تطور نوب صرعية لاحقة خلال هذه السنة.
مع المعالجة الدوائية تمت المراقبة السريرية (وزن - BP) و المخبرية (سكر دم - شوارد الدم) في أثناء المعالجة بالدوائين لتقييم التأثيرات الجانبية.
درست الفوارق الإحصائية وفق اختبار ستودنت T-Student.

النتائج:

1- تحسن تام: إذا حدث زوال تام للنوب مع تحسن في تخطيط الدماغ (زوال العلامات الصرعية).
2- تحسن جزئي: إذا حدث زوال أكثر من 50% من النوب دون زوالها نهائياً.
3- عدم تحسن: إذا حدث زوال أقل من 50% من النوب.

الأسباب Etiology (أسباب المتلازمة الصرعية). نلخصها في الجدول التالي:

السبب	مجموعة الـ البرينيزولون	مجموعة الـ ACTH	العدد	المجموع النسبة
الاختناق الوليدي	7	6	13	%21.6
استقلابي	6	3	9	%15
التصلب الحدبي	3	3	6	%10
نزف دماغي	3	2	5	%8.3
التهاب سحايا	1	3	4	%6.6
التهاب دماغ	2	2	4	%6.6
تشوه دماغي	2	1	3	%5
متلازمات خاصة	2	1	3	%5
خمج باطن رحم	--	1	1	%1.6
أسباب خفية	3	7	10	%16.6
أساسي Idiopathic	1	1	2	%3.3

الجدول (1) أسباب متلازمة التشنجات الطفلية

نلاحظ أن الاختناق عند الولادة هو أما الحالات الخفية السبب فشكالت السبب الأول لمتلازمة التشنجات الطفلية 16.6% في حين لم تشكل الحالات (21.6%)، بينما كانت الاضطرابات الأساسية سوى 3.3% من الحالات. الاستجابية هي السبب الثاني 15% في الاستجابة للعلاج: نلخصها في الجدول الآتي: حين أتى التصلب الحدبي ثالثاً (10%).

الاختبار ستودنت T- Student	مجموعة الـ ACTH حالة (30) العدد النسبة	مجموعة البرينيزولون حالة (30) العدد النسبة	الاستجابة للمعالجة
0.52	16 %53.3	14 %46.6	تحسن تام دون نكس
	2 %6.6	2 %6.6	تحسن جزئي
	4 13.2	5 %16.6	نكس بعد تحسن
0.92	8 %26.6	9 %30	عدم تحسن

الجدول (2) الاستجابة للمعالجة في مجموعتي البرينيزولون والـ ACTH

حدث تحسن تام سريرياً وتخطيطياً في 53.3% من الحالات المعالجة بالـ ACTH مقابل 46.6% من الحالات المعالجة بالبريدنيزولون. وباختبار ستودنت لهذه النسب لا نجد فرقاً جوهرياً بين الدوائين. وبدراسة تفصيلية لحالات التحسن التام جوهرياً بين الدوائين. وبالاختبار نفسه نجد:

التحسن التام دون نكس:

السبب	حالات التحسن بالبريدنيزولون (14 حالة)	حالات التحسن بالـ ACTH (16 حالة)
	حالات التحسن نسبة الشفاء العينة	حالات التحسن نسبة الشفاء العينة
خفي	3	7
اختناق الوليد	7	6
تصلب حديبي	3	3
نزف دماغي	3	2
تشوه دماغي	2	1
استقلابي	6	3
التهاب سحايا	1	3
خمج باطن رحم	-	1
أساسي	1	1

الجدول (3) توزع حالات التحسن على العلاج الدوائي حسب السبب

نلاحظ تفوق البريدنيزولون في ضبط نوب التشنجات الطفلية الناجمة عن الحالات الخفية السبب وحالات النزف الدماغي والاختناق الوليدي، في حين برز دور الـ ACTH في ضبط الحالات الناجمة عن التصلب الحديبي، حيث تحسنت كل الحالات في حين لم تتحسن أية حالة تصلب حديبي عولجت بالبريدنيزولون. وبالدراسة التفصيلية لحالات عدم التحسن وجدنا ما يأتي:

إن أكثر حالات فشل البرينديزولون كانت السحايا ومتلازمة Aicardi هي الأقل في الحالات الناجمة عن متلازمة استجابة على الـ ACTH. علاقة التحسن مع سرعة البدء بالعلاج كانت الحالات الناجمة عن التهاب ومع العمر عند بدء العلاج:

مجموعة الـ ACTH		مجموعة البرينديزولون		
عدم تحسن	تحسن تام	عدم تحسن	تحسن تام	
8 حالات	16 حالة	9 حالات	14 حالة	متوسط العمر عند بدء العلاج (شهر)
13.7	8.5	7.7	10.7	المدة بين بدء النوب و بدء العلاج (شهر)
6.3	2.6	2.3	1.3	

الجدول (5) علاقة التحسن حسب العمر عند البدء ومع سرعة تطبيق الدواء

كان هناك تحسن أفضل كلما صغر سن المجموعتين كان التحسن أفضل كلما كان بدء العلاج في المجموعة المعالجة بالـ ACTH في حين لم يلاحظ ذلك في مجموعة البرينديزولون، وفي كلتا المجموعتين كان بدء أسرع في العلاج بعد بدء النوب، وكان ذلك أوضح في مجموعة ACTH.

تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية:

حالات التحسن على الـ ACTH (16 حالة)		حالات التحسن على البرينديزولون (14 حالة)		
النسبة	عدد الحالات	النسبة	عدد الحالات	
56.25%	9	85.7%	12	لا يوجد نوب لاحقة
25%	4	14.3%	2	نوب باكراً (خلال 3 أشهر من انتهاء العلاج)
18.75%	3	—	—	نوب متأخرة (بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج)

الجدول (6) تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية

بعد المتابعة مدة سنة وجدنا: حدوث تحسن تام للنوب وعدم تطور نوب البريدنيزولون. الحالات التي تحسنت على الاختلاجية أخرى لاحقة في 85.7% من الحالات التي تحسنت على البريدنيزولون مقابل 56.25% من الحالات التي تحسنت على الـ ACTH، في حين تطورت نوب لاحقة جزئية أو معممة في 43.75% من الحالات التي تحسنت على الـ ACTH مقابل 14.3% فقط من الحالات التي تحسنت على البريدنيزولون. التأثيرات الجانبية: بالمقارنة السريية والمخبرية للمرضى المعالجين في المجموعتين وجدت التأثيرات الجانبية الآتية:

المجموعة المعالجة بالـ ACTH		المجموعة المعالجة بالبريدنيزولون		التأثير الجانبي
النسبة	عدد الحالات	النسبة	عدد الحالات	
16.6%	5	10%	3	وذمات
3.33%	1	-	-	خمج شديد
3.33%	1	-	-	ارتفاع سكر الدم
3.33%	1	-	-	ارتفاع الضغط الشرياني
13.3%	4	-	-	هياج شديد

الجدول (7) التأثيرات الجانبية للبريدنيزولون والـ ACTH

حدثت وذمات عابرة في المجموعتين، ولم تحدث تأثيرات جانبية أخرى في حالات المعالجة بالبريدنيزولون في حين شوهدت التأثيرات الجانبية الأخرى في الحالات المعالجة بالـ ACTH فقط: ارتفاع سكر دم أدى إلى إيقاف العلاج، خمج شديد (ذات رئة شديدة)، وشوهد الهياج الشديد في 13.3% من الحالات. التطور الروحي بعد تحسن نوب التشنج الطفلي: بالمقارنة للمرضى ومدة سنة بعد تحسن النوب التشنجية وجدنا ما يأتي:

التطور الروحي الحركي	الحالات التي تحسنت على البريدنيزولون (14 حالة) عدد الحالات النسبة	الحالات التي تحسنت على الـ ACTH (16 حالة) عدد الحالات النسبة
طبيعي	2 %14.2	3 %18.75
تقهقر	1 %7.8	1 %6.25
تحسن نسبي	2 %14.2	4 %25
تأخر خفيف	2 %14.2	4 %25
تأخر شديد	7 %50	4 %25

الجدول (8) التطور الروحي الحركي بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية

كان التطور الروحي الحركي طبيعياً بعد تحسن النوب التشنجية في 18.7% من الحالات التي تحسنت على الـ ACTH، مقابل 14.2% من حالات التحسن على البريدنيزولون.

وكان هناك تأخر روحي حركي شديد في 50% من الحالات التي تحسنت على البريدنيزولون مقابل 25% من الحالات التي تحسنت على الـ ACTH،

وبمراجعة هذه الحالات وجدنا أن 3 حالات من الحالات السبع التي حدث فيها تأخر شديد و المعالجة بالبريدنيزولون كانت ناجمة عن التصلب الحدبي.

المناقشة:

نظراً لما تحمله متلازمة التشنجات الطفلية من إنذار سيئ على التطور الروحي الحركي خاصة بتأخر التشخيص

والمعالجة كان لابد من التنويه للتشخيص الباكر واختيار الدواء للبدء السريع بالعلاج. لذا أجريت هذه الدراسة للمقارنة بين دوائين: أحدهما فموي سهل الإعطاء وقليل الكلفة (بريدنيزولون) والثاني عضلي أكثر كلفة وأكثر تأثيرات جانبية (ACTH).

* تبين في البدء كملاحظة أولى أن الاختناق عند الولادة مازال السبب الأول لهذه المتلازمة في الدراسة في حين تناقص هذا السبب في الدراسات الأخرى بتحسّن ظروف الولادات و العناية بالوليد.

* من الناحية الدوائية وجدنا أنه لا يوجد فرق جوهري بين الدوائين في السيطرة التامة على نوب التشنج أطفلي وذلك بغض النظر عن سبب المتلازمة. كذلك

لم يوجد فارق جوهري بين الدوائين في حالات الفشل التام في السيطرة على النوب. وبالمتابعة اللاحقة للمرضى تبين أن التأثيرات الجانبية كانت أكثر بكثير في حالات المعالجة الـ ACTH حيث حدثت بنسبة 40% واستدعت في بعض الأحيان إيقاف المعالجة، في حين حدثت بنسبة 10% من حالات المعالجة بالبريدنيزولون، وكانت خفيفة وعابرة. لذا نجد أن النتيجة المهمة الأولى للدراسة هي إمكانية البدء بالبريدنيزولون الفموي مباشرة، وكخط أول في المعالجة عند تشخيص متلازمة التشنجات الطفلية كونه أسهل إعطاء وأقل تأثيرات جانبية وله فعالية الـ ACTH نفسها.

* بالتفصيل في حالات التحسن وجدنا فرقاً في فعالية الدوائين حسب العامل المسبب للمتلازمة. فقد تفوق البريدنيزولون في ضبط النوب الناجمة عن النزف الدماغي، التهاب السحايا والحالات خفية السبب. في حين تفوق الـ ACTH وبشكل كبير في الحالات الناجمة عن التصلب الحدبي (وهو سبب مهم للمتلازمة)، التشنجات الدماغية وجمع باطن الرحم.

لذا يمكن أن ننصح هنا بتطبيق الـ ACTH كاختبار أولي في حالات التشنج الطفلي الناجمة عن التصلب الحدبي.

* ميزة أخرى للبريدنيزولون على الـ ACTH كانت في منع تطور نوب صرعية لاحقة بعد زوال نوب التشنج الطفلي و ذلك في 86% من الحالات التي استجابت على الدواء مقابل 44% من الحالات التي تحسنت على الـ ACTH.

* الشيء الوحيد الذي يسيء إلى فعالية البريدنيزولون نسبة للـ ACTH هو التطور الروحي الحركي التالي للسيطرة على النوب، فقد وجدنا حدوث تأخر تطور روحي حركي شديد في 50% من الحالات التي تحسنت على البريدنيزولون، مقابل 25% فقط من الحالات التي استجابت على الـ ACTH، ونظراً لأن التطور الروحي الحركي البعيد الجيد هو الهدف النهائي المطلوب وجدنا بتفصيل الحالات التي حدث فيها تأخر حركي روحي شديد و

المعالجة بالبريدنيزولون أن نصف هذه التوصيات:
الحالات كانت ناجمة عن التصلب الحدبي يمكن البدء بعلاج التشنجات الطفلية
والتي كان للـ ACTH تميز واضح في بالبريدنيزولون الفموي كاختيار أولي إلا
ضبطها كما لاحظنا. في الحالات الناجمة من التصلب الحدبي
حيث يفضل البدء بالعلاج بالـ ACTH
أولاً.

المراجع

- 1- J. Roger. M. Bureau , Ch. David . Les Syndromes Epileptiques De, L`enfant Et De L`adolescent, Le Syndrome, De West , P: 51-66, 1992 .
- 2- Gerald M. Fenichel , Clinical Pediatric Neurology, 1997.
- 3- M. Arthuis , N, Pissard O. Dulac, Neurologie Pediatric, Flammarion ,p. 366-391, 2001
- 4- Ronald .B. David, Child and Adolescent Neurology , Mosby , P: 218-219 , 1998 .
- 5- Oliver Dulac, Karen B. ballaban , West Syndrome , Archive de Neurologie , P: 22-52 , 2003.
- 6- Eduard M. Brett , Pediatric Neurology , P: 341-346, 1997 .
- 7- Christophe Russelle, Syndrome d`infantile spasmes , Archive de pediatrie , 1999.
- 8- Baram .T. Mitchell, ACTH versus prednisolon for infantile spasms, pediatrics , P: 97-175, 1996.
- 9- Glaze, Harchovy , frost , prospective study of outcome of infants with infantile spasms Treated with ACTH and prednisolon., Journal of pediatrics , 117-125, 1988 .
- 10- Lerman , P. Kivity ,S. The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms . Journal of pediatrics P: 101- 105 , 1988

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2007/4/4.

تاريخ قبوله للنشر: 2008/2/20.