مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (24) العدد (11)2002
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (24) No (11) 2002

استخدام الهيكسوبرينالين Hexoprenaline بالحقن العضلي في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال

الدكتور عصام نتيفة*

(قبل للنشر في 2001/1/20)

□ الملخّص □

هناك عدة أساليب لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال . وتعتبر الموسعات القصبية من زمرة منبهات المستقبلات بيتا2 بالاستنشاق الطريقة المثلى لذلك في الوقت الحالي.

استخدم الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة لدى مئة طفل بعمر تراوح ما بين 3 أشهر – 13 سنة مع تقويم فعاليته سريرياً بمراقبة عدد مرات التنفس و النبض في الدقيقة ، وجود الزلة التنفسية و السحب الضلعي و فوق و تحت القص ، و قياس الزمن اللازم لتلك الفعالية.

قورنت ذات المشعرات عند خمسين طفلا يعانون من النوبة الحادة و ذلك بعد معالجتهم بمركب السالبوتامول بالاستنشاق.

النتيجة: إن مركب الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي أكثر فعالية من السالبوتامول المستخدم بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال . وقد كان الزمن اللازم للتحسن السريزي متشابهاً بين المركبين و بدون آثار جانبية.

* مدرس في قسم الأطفال – كلية الطب البشري – جامعة تشرين –اللاذقية –سورية

مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (24) العدد (11)2002
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (24) No (11) 2002

The Usage Of Hexoprenaline In Treating Acute Attack Of Bronchial Asthma In Children

Dr.Isam Ntefe *

(Accepted 20/1/2001)

□ ABSTRACT □

There are many methods of management for the acute attack of bronchial asthma in children.

The use of inhaled beta-2 sympathomimetic bronchodilators is the method of choice nowadays

Hexoprenaline was used by intramuscular injections to treat one – handered children, 3 months – 13 years of age, suffering from an acute asthma attack .The effectiveness of Hexoprenaline was assesed by monitoring respiration and pulse per minute, dyspnea ,intercostal ,supra –and sub-sternal retractions ,and the time needed for clinical improvement .These parameters were compared with the same monitored in fifty children ,3 –16 years of age with an a cute asthma attack and treated by inhaled salbutamol .

Conclusion: Hexoprenaline by i.m. injection was found to be more effective than inhaled salbutamol in treating acute attacks of bronchial asthma in children .The time needed for clinical improvement was the same for both drugs, no side – effects were noted

*Lecturer assistant , Department of Pediatrics, Faculty of Medicine , University of Tishreen,Lattakia,Syria

مقدمة:

إن نسبة حدوث الربو القصبي Bronchial Asthma و عدد القبولات في المشافي بسبب هذا المرض هما في ارتفاع مستمر منذ أكثر من ربع قرن و حتى الآن . و تتراوح نسبة إمراضية الربو القصبي 5-10% من تعداد السكان في مختلف أنحاء العالم . يتميز الربو القصبي ، حسب المؤتمر العالمي الأخير حول هذا المرض ، بوجود انسداد قصبي Bronchial Obstruction عكوس ، و التهاب مزمن Chronic Inflammation مع فرط استجابة لا نوعي Non- specific Hyperresponsiveness في الطرق التنفسية .

وقد قام المختصون بالربو القصبي في المؤتمر المذكور بوضع الخطوات الرئيسة لتدبير المرض هذا و السيطرة عليه [1] وهي تشمل :

- اختيار الأدوية المناسبة للمريض .
- علاج النوبة الحادة .
- تحديد العوامل المحرضة لحدوث النوبة الحادة و تجنبها
- تثقيف المرضى و أهاليهم حول الربو القصبي و تدبيره .
- إعطاء العلاج الوقائي المناسب .

لقد طرأت تطورات كثيرة و مهمة في فهم الآلية المرضية للربو القصبي و بالتالي في طرق العلاج الوقائي منه خلال العقدين الأخيرين و هناك أبحاث عديدة في هذا المجال تبشر بالخير و خاصة تلك المتعلقة بمضادات الليوكوترينات Anti- leukotriens [2] و السيتروئيدات القشرية الاستنشاقية Inhaled steroids[3] و مقلدات الودي مديدة المفعول – long acting B 2 Agonistic [4] أما فيما يخص تدبير نوبة الربو القصبي الحادة فلم تحدث تغيرات تذكر مؤخراً فيما عدا استخدام أو كسيد الأزوت Nitric oxide في علاج الحالة الربوية status Asthmaticus و الذي مازال قيد البحث و الدراسة [5] .

إن البندين الأولين من الخطوات السابقة التي وضعها المتخصصون في منظمة الصحة العالمية بالتعاون مع معهد أمراض القلب و الصدر و الدم الوطني NHLBI في الولايات المتحدة الأمريكية يتناولان تدبير نوبة الربو القصبي الحادة في حين تدور البنود الثلاثة التالية لها حول الوقاية من النوبات .

وهنا لا بد من إلقاء بعض الضوء حول هذين البندين :

اختيار الأدوية المناسبة لعلاج الربو القصبي :

إن الأدوية المستخدمة في علاج الربو القصبي على نوعين :

أولهما يسمى بأدوية العلاج السريع Quick Relief التي تعمل بسرعة على إيقاف النوبة الحادة و إزالة الأعراض، و لذلك فهي تشمل الموسعات القصبية قصيرة المفعول Short- acting Bronchodilators

و ثانيهما الأدوية الوقائية طويلة المفعول Long – acting Preventive التي تمنع النوبات الحادة و الأعراض من الحدوث ، و هي تضم بشكل أساسي مضادات الالتهاب Anti – Inflammatory.

و سأورد في الجدول (1) الأدوية المستخدمة في علاج نوبة الربو القصبي الحادة مع آلية مفعولها و سرعته و آثارها الجانبية .

جدول (1) –الأدوية المستخدمة في علاج نوبة الربو القصبي الحادة

الزمرة الدوائية	الاسم العلمي	*آلية المفعول*	الآثار الجانبية	*المفعول*
منبهات المستقبلات بيتا 2 قصيرة المفعول (مقلدات	Albuterol bitoterl fenoterol Isoetharine Metaprotere	موسعات قصبية	بالاستنشاق: آثار جانبية أخف من تلك عن طريق الفم	بالاستنشاق (+ + +) عن طريق الفم

الودي) Short- acting Beta 2 Agonists (Sympathomimetics)	nol Pirbuterol Salbutamol Terbutaline		(+)عن طريق الفم: تسرع النبض أحياناً، ارتعاش في العضلات الهيكلية، صداع تهيج .	(+ +)
مضادات الأستيل كولين Anti-cholinergics	Iprotropum bromide Oxitropium bromide	موسعات قصبية	(-) الآثار الجانبية لا تذكر و تشمل جفاف الفم أو طعم غير مستساغ في الفم	(+ +)
ثيوفيللين قصير المفعول (أمينوفيللين)	Theophyllin e Aminophylli ne	موسعات قصبية	(++) غثيان وإقياء واختلاج ، تسرع نبض ،اضطراب نظم القلب	(+)
حقن الإيبنفرين أو الأدرينالين Epinephrine Adrenaline Injections	Epinephrin or Adrenaline	موسعات قصبية	(++) مشابهة لتلك في منبهات بيتا2 بالإضافة إلى اختلاجات ، عرواءات حرارة ،هلوسات	تستخدم عادة عند عدم توفر منبهات بيتا2 الاستنشاقية

وقد تم الاتفاق في المؤتمر العالمي الأخير للربو القصبي على أن استخدام الموسعات القصبية يجب أن يتم عن طريق الاستنشاق ، لأن هذا الأسلوب هو الأفضل في إيصال الدواء بجرعات علاجية مدروسة مباشرة إلى الطرق التنفسية بفعالية جيدة و بأقل آثار جانبية ممكنة للأدوية .

و هنالك عدة أساليب لإعطاء الموسعات القصبية عن طريق الاستنشاق نذكر منها:

البخاخات ذات الجرعة العيارية MDI و البخاخات التي تستخدم الموسع القصبي بشكل بودرة جافة DPI و البخاخات ذات الجرعات القياسية المشتدة باشتداد الشهيق BAMDI و أجهزة الإرذاذ Nebulizers . كما اخترعت في الآونة الأخيرة حوجلات خاصة Spacehalers توصل الدواء بشكل أفضل عند استخدام البخاخات إلى القصبات و تمنع تكثف الدواء في مخاطية الفم، الذي يحدث عند استخدام الموسع القصبي بالإرذاذ [6] .

و فيما يلي الجدول (2) الذي يلخص الخيار الأفضل لطريقة إعطاء الموسعات القصبية بالاستنشاق بما يناسب عمر الطفل المريض

جدول (2) – اختيار الطريقة المناسبة لإعطاء الموسعات القصبية بالاستنشاق عند الأطفال

طريقة إعطاء الموسع القصبي	العمر بالسنوات		
	2-1	5-3	أكبر من 5
بخاخ MDI مع حوجلة و قناع وجهي	خيار أول	خيار ثاني	خيار ثاني
بخاخ MDI مع حوجلة وبدون قناع وجهي	خيار ثاني	خيار أول	خيار أول
إعطاء الدواء بواسطة جهاز إرذاذ	خيار ثالث	خيار ثالث	خيار ثالث
بخاخ MDIمقوى بالشهيق	تجنب	غير مثبت الفعالية	فعال أحياناً

	استعماله		
بخاخ بودرة جافة DPI	تجنب استعماله	فعال أحياناً	فعال

هذا و يجب وضع القناع بإحكام على الوجه عند استخدامه مع الحوجلة . أما مع جهاز الإرذاذ فيوضع القناع أقرب ما يمكن من الوجه بحيث لا يتبعثر الرذاذ خارجه . وفي الحقيقة يفضل استخدام البخاخات ذات الجرعات العيارية مع الحوجلات الخاصة حيث أنها أقل كلفة وأقل استهلاكاً للوقت من أجهزة الإرذاذ .

علاج نوبة الربو القصبي الحادة :

إن سر نجاح معالجة النوبة الحادة يكمن في مقدرة الطبيب المعالج على تقدير شدة هذه النوبة بشكل صحيح و اتخاذ التدابير العلاجية المناسبة . وإن أول ما يوصى به في علاج مثل هذه الحالات هو عدم التقليل من أهمية و خطورة أي نوبة ربو قصبي حادة و تفادي سوء تقدير شدتها لأن ذلك يمكن أن يودي بحياة المريض في أي لحظة [7].

و انطلاقاً من هذه التوصية لابد أولاً في علاج النوبة الحادة من تقويم حالة المريض و تقدير شدة النوبة عنده. ولهذا الغرض توجد جداول عالمية متفق عليها تستخدم مشعرات عدة هي :

صعوبة التنفس Dyspnea أثناء الراحة أو الجهد ، مقدرة المريض على الكلام بكلمات متقطعة أو عبارات ، حالة الوعي عدد مرات التنفس في الدقيقة ، وجود سحب ما بين الأضلاع و فوق القص Intercostal and Suprasternal Retractions شدة الأزيز Wheezing ، النبض في الدقيقة Pulse /min ، وجود النبض العجائبي Pulsus Paradoxus قيمة معدل الجريان الزفيري القمي Peak Expiratory Flow (PEF) ، ضغط غاز ثاني أو كسيد الكربون Paco2 و ضغط الأوكسجين Pao2 في الدم الشرياني و نسبة إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين So2% .

بعد تقويم هذه المشعرات عند المريض يمكن عندها تحديد شدة النوبة الربوية الحادة التي تقسم عادة إلى أربع درجات

1. نوبة خفيفة الشدة . Mild Attack
2. نوبة متوسطة الشدة . Moderate Attack
3. نوبة شديدة . Severe Attack
4. قصور تنفسي Respiratory Failure

و سأورد فيما يلي مخططاً عالمياً لمعالجة نوبة الربو القصبي الحادة حسب شدتها .

تقويم بدئي لحالة المريض :القصة المرضية ،الفحص الفيزيائي ،PEF So2,Paco2, pao2,FEVi

العلاج المبدئي:

-منبهات بيتا٢ بالاستنشاق أو بالإرذاذ .جرعة كل 20 دقيقة لمدة ساعة.

-أوكسجين للوصول إلى إشباع بالأوكسجين للدم الشرياني 95% وما فوق .

-سيتروئيدات قشرية بالطريق العام إذا لم تحدث استجابة فورية لمنبهات بيتا٢ ،أو إذا كان المريض قد تناول مؤخراً سيتروئيد قشري بشكل حبوب ، أو في حال كون النوبة شديدة .

إعادة تقويم حالة المريض :فحص فيزيائي ,So2, PEF استقصاءات أخرى حسب الضرورة .

نوبة شديدة	نوبة متوسطة الشدة
- PEF أقل من 60% من الطبيعي للعمر -حالة عامة سيئة مع تنفس عجائبي -مريض عالِ الخطورة	- PEF 60-80% من الطبيعي للعمر - حالة عامة متوسطة الشدة مع سحب ضلعي
- منبهات بيتا٢ بالاستنشاق كل ساعة أو بشكل مستمر مع أو بدون مشاركة مضاد كولينرجي. - أو كسجين . - سيتروئيدات قشرية بالطريق العام - فكر بإعطاء منبهات بيتا بالحقن الوريدي أو العضلي أو تحت الجلد .	- منبهات بيتا٢ بالاستنشاق كل ساعة - فكر بإعطاء السيتروئيدات القشرية - تابع العلاج لمدة ١-٣ ساعات بشرط تحسن المريض .

استجابة سيئة خلال ساعة :	استجابة غير كاملة خلال ١-٣ ساعة	استجابة جيدة:
- مريض عالِ الخطورة - حالة عامة سيئة مع وسن و تشويش ذهني . - PEF أقل من 30% من الطبيعي - Pco2 أكثر من ٤٥مم ز. - Po2 أقل من ٦٠مم ز.	- مريض عالِ الخطورة . - حالة عامة متوسطة إلى جيدة . - PEF أكثر من 50% من الطبيعي و لكن أقل من 70% من الطبيعي - So2 يتحسن.	- استمرار تحسن المريض لمدة ساعة منذ آخر جرعة - حالة عامة جيدة . - PEF أكثر من 70% من الطبيعي - لا توجد علامات شدة - 95% So2

قبل الطفل في العناية المركزة :	أقبل الطفل في المشفى :	خرج المريض إلى المنزل:
- منبهات بيتا٢ بالاستنشاق مع أو بدون مضاد كولينرجي . - سيتروئيد قشري بالاستنشاق - منبهات بيتا٢ تحت الجلد أو بالعضل أو بالوريد - أوكسجين . - فكر بإعطاء الأمينوفيللين بالوريد - حضر المريض لاحتمال تنبيب الرغامى و التنفس الاصطناعي	- منبهات بيتا٢ بالاستنشاق مع أو بدون مضاد كولينرجي . - سيتروئيد قشري بالطريق العام . - أوكسجين . - أمينوفيللين بالوريد مع مراقبة PEF ,SO2 والنبض و تركيز الأمنيوفيللين في المصل	- استمرار إعطاء منبهات بيتا٢ بالاستنشاق - فكر بإعطاء السيتروئيدات القشرية عن طريق الفم في معظم الحالات - تثقيف المريض مع متابعته بشكل جيد.

لم تتحسن حالة المريض	تحسن حالة المريض
اقبل المريض في وحدة العناية المركزة في حال عدم تحسن حالته خلال ٦-١٢ ساعة منذ بدء العلاج	خرج المريض إلى المنزل إذا كان PEF أكثر من 70% من القيمة الطبيعية مع استمرار العلاج في المنزل

- المريض عالِ الخطورة هو المعرض للوفاة من النوبة الحادة و يشمل هذا الاصطلاح:
  - المريض الذي يستخدم السيتوئيدات القشرية بكثرة لعلاج النوبة الحادة .
  - قصة دخول إسعافي إلى المشفى بسبب نوبة حادة .
  - قصة وجود مرض نفسي عند المريض
  - عدم تعاون المريض في تطبيق العلاج .

كما يمكن استخدام الموسعات القصبية من مجموعة منبهات المستقبلات بيتا بطرق أخرى في نوبة الربو القصبي الشديدة و نذكر منها الطرق الثلاثة التالية :

1. الإرذاذ المتقطع Intermittent Nebulization كل 20-30 دقيقة .
2. الإرذاذ المستمر Continuous Nebulization: وذلك بإعطاء جرعة هجومية من السالبوتامول بمقدار 0,15مغ/كغ . يتبعها جرعة 0,375 مغ / كغ / ساعة بالإرذاذ المستمر مع الأوكسجين.
3. منبهات المستقبلات بيتا بالحقن الوريدي لدى الأطفال غير المستجيبين على إعطاء السالبوتامول بالإرذاذ المتقطع أو المستمر . و هنا قد يفيد إعطاء التربيوتالين أو السالبوتامول ذاته بالوريد لتجنب وضع المريض على منفسة اصطناعية Mechanical Ventilator . و تكون الجرعة الهجومية في هذه الحالة 10 ميكرو غرام /كغ تعطى خلال 30 دقيقة . يتبعها 0,1 ميكرو غرام / كغ / ساعة . ويمكن زيادة هذه الجرعة حتى تصل إلى 0.1 ميكرو غرام /كغ / دقيقة كل 30 دقيقة و حتى بلوغ الجرعة القصوى الكلية و البالغة 4 ميكرو غرام /كغ/ دقيقة [8].

و كما هو ملاحظ مما سبق فإن جميع طرق معالجة النوبة الربوية الحادة تعتمد على استخدام الموسعات القصبية من زمرة منبهات المستقلات بيتا بالاستنشاق أو بالحقن في النوبة الشديدة .

و بالعودة إلى الخصائص الدوائية السريرية للأدوية من زمرة مقلدات الودي ، بما فيها منبهات المستقبلات بيتا ، نجد بأنها تختلف فيما بينها في مدى تأثيرها على المستقبلات الأدرنيرجية ألفا و بيتا Alpha &Beta Adrenergic و شدة هذا التأثير و مدته و مفعولها الموسع للقصبات و طرق إعطائها ، وفيما يلي أورد الجدول (3) الذي يبين ذلك

جدول (3) - الخصائص الدوائية لمقلدات الودي

الاسم العلمي	التأثير على المستقبلات			مدة المفعول	المفعول الموسع للقصبات	طريقة الإعطاء
	ألفا	بيتا1	بيتا2			
أدرينالين Adrenaline	+ 3	+ 3	+ 4	30-40 دقيقة	1	حقن عضلي، تحت الجلد
إيزادرين Isadrin	_	+ 2	+ 3	60 دقيقة	0,75	حقن عضلي، تحت الجلد، اللسان،إرذاذ
سولفات الأورسيبرينالين Orseprinaline Sulphate	-	+	+ 2	4 ساعات	0,5	حقن عضلي تحت الجلد استنشاق، عن طريق الفم
فينوتيرول Fenoterol	-	+ -	3+	6 ساعات	0,75	حقن

تيربيوتالين Terbutaline	-	- +	2 +	7 ساعات	0,50	عضلي، تحت الجلد، استنشاق عن طريق الفم
سالبوتامول Salbutamol	-	- +	3 +	6-4 ساعات	0,75	

وكما يظهر الجدول السابق فإن الأدرينالين هو الأقوى من حيث المفعول الموسع للقصبات تنبيهه المستقبلات بيتا1 القصبية و يبدأ هذا المفعول خلال 3-5 دقائق من حقنة بالعضل .

و لكن مفعوله المنبه لمستقبلات بيتا2 القلبية وألفا يؤدي إلى آثار جانبية بعضها خطير نذكر منها تقبض الأوعية الدموية الجلدية و المخاطية و الحشوية ، عدم توسع الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية و العضلة القلبية و زيادة شدة التقلصات القلبية مع تسرع النبض و هذا بالطبع يؤدي إلى زيادة مقاومة الأوعية المحيطية و اضطراب الدوران الشعري في الأنسجة و الأعضاء مع ارتفاع التوتر في الدورتين الدمويتين الكبرى و الصغرى . أما زيادة عمل العضلة القلبية مع تقبض الأوعية الإكليلية و نقص زمن الإنبساط في ذات الوقت فينجم عنهم اضطرابات النظم القلبية Cardiac Arrhythmias و قصور القلب Cardiac Failure.

إضافة إلى ذلك يحدث الأدرينالين لدى المريض شعوراً بالخوف و القلق و الهيجان مع دوران و صداع و ارتعاش . وفي بعض حالات عطالة مستقبلات بيتا2 القصبية يؤدي الأدرينالين إلى تنبيه مستقلات ألفا في المناطق ما قبل الحويصلات الرئوية

مما يؤدي إلى ما يسمى بالتأثير العجائبي Paradoxical Effect للأدرينالين و الذي يتظاهر بزيادة شدة التشنج القصبيي لدى المريض .

أما منبهات المستقبلات بيتا2 فهي ذات مفعول أقل قوة كموسع للقصبات بالمقارنة مع الأدرينالين و لكن تتميز بعدم تأثيرها على مستقبلات ألفا الأدرينرجية و بمفعولها الخفيف على مستقبلات بيتا1 . ويبدأ مفعولها الموسع للقصبات بالظهور بعد 3-5 دقائق من إعطائها بالاستنشاق بعد ساعة من تناولها عن طريق الفم و خلال 10-15 دقيقة بعد إعطائها بالحقن [9]

وبشكل عام تستخدم منبهات المستقبلات بيتا2 بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة . أما بالحقن فاستعمالها نادر و تعطى في بعض المراكز بالحقن العضلي لزيادة مفعول الأمنيوفيللين المستخدم بالحقن الوريدي [10] و في بعضها الآخر تستخدم هذه المركبات في النوبة الحادة الشديدة بالتسريب الوريدي .

أي تستخدم منبهات المستقلات بيتا2 بالحقن غالباً كورقة أخيرة قبيل تنبيب المريض ووضعه على المنفسة في وحدة العناية المركزة .

أهمية البحث و أهدافه:

إن توفير و سائل و خيارات علاجية لتدبير نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال يعتبر ضرورة عملية ذات أهمية كبرى للحد من العقابيل و الوفيات الناجمة عن الربو القصبي عند الأطفال .

إن استخدام مركب الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي هو خيار علاجي هام لتدبير نوبة الربو القصبي الحادة و خاصة عند الأطفال الصغار بعمر أقل من خمس سنوات حيث يصعب إعطاء منبهات مستقبلات بيتا بالاستنشاق لعدم تعاون الطفل

المريض الضروري لذلك . كما أن إعطاء هذه المركبات عن طريق الإرذاذ ذو سلبيات كثيرة منها بقاء قسم كبير من المادة الدوائية المستخدمة على جدران القناع و ترسب القسم الأعظم الباقي على مخاطية فم المريض .

أما عند الأطفال الأكبر من خمس سنوات فيحتاج تعليم المريض كيفية استنشاق

الموسع القصبيي إلى تمرين ووقت كبيرين .و إلى وجود الحوجلات الخاصة غير المتوفرة في السوق المحلي و المكلفة من حيث الثمن .

و أخيراً فإن الوعي الصحي لدى أهالي الأطفال المصابين بالربو القصبي يحول غالباً دون اقتناعهم باستخدام البخاخات الحاوية على منبهات المستقبلات بيتا2 الاستنشاقية حيث تسود لديهم فكرة الخوف من تعود الطفل على هذه البخاخات و بالتالي عدم شفائه من المرض

في حين لا يمانع الأهل من إعطاء الموسع القصبي بالحقن أو بواسطة الإرذاذ .

بناء على ما تقدم حول أهمية موضوع البحث الحالي .تم تحديد أهدافه بالبنود التالية:

1. دراسة فعالية مركب الهيكسوبرينالين عند استخدامه بالحقن العضلي لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال من مختلف الأعمار .
2. دراسة فعالية السالبوتامول عند استخدامه بالاستنشاق لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال
3. مقارنة فعالية مركب الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي مع السالبوتامول بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال .
4. دراسة الآثار الجانبية للهيكسوبرينالين بالحقن العضلي و مقارنتها مع تلك الناجمة عن استخدام السالبوتامول بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال .
5. وضع الإستطبابات الدقيقة لاستخدام الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال

طريقة البحث :

أنجز البحث الحالي في العيادة الخارجية لأمراض الأطفال في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية و ذلك خلال الفترة الواقعة ما بين 1996- 1999 .

شملت عينة البحث مئة و خمسون طفلاً راجعوا العيادة الخارجية لأمراض الأطفال في المشفى المذكور بخصوص نوبة ربو قصبي حادة . تراوحت أعمارهم ما بين 3 أشهر و 16 سنة . تم فحص جميع الأطفال فحصاً سريرياً كاملاً . وتم التوصل إلى التشخيص وفق معايير المؤتمر العالمي الأخير للربو القصبي .

المادة الدوائية المستخدمة في البحث هي سولفات الهيكسوبرينالين وهي من زمرة منبهات المستقبلات بيتا نصف النوعية . وهي موجودة في الأسواق المجاورة تحت الأسم التجاري Ipradol من انتاج شركة HAFSLUND PHARMA النمساوية ، وذلك على شكل حبوب وأمبولات للحقن .

وتنتج هذه المادة بعدة أشكال دوائية :

- بخاخ للاستنشاق: تحتوي كل بخة عيارية 0,1 مع سولفات الهيكسوبرينالين .
- حبوب : تحتوي كل حبة 0,5 مع سولفات الهيكسوبرينالين .
- أمبولات للحقن : كل 2 ميللتر تحتوي 5 مايكرو غرام سولفات الهيكسوبرينالين .

- شراب: كل 5 ميللتر تحتوي 0,125مع سولفات الهيكسوبربنالين .
- محلول للإرذاذ : كل 1 ميللتر يحوي 0,25 مع سوللفات الهيكسوبربنالين .

وقد استعملت هذه المادة الدوائية في علاج نوبة الربو القصبي الحادة لأول مرة عام 1965 ، ولازالت تستخدم حتى الآن في علاج المخاض المبكر عند الحوامل . وبعد ظهور منبهات المستقبلات بيتا 2 النوعية توقف استخدام الهيكسوبربنالين في علاج نوبة الربو القصبي الحادة لأنها كما سبق وأشرت ، نصف نوعية ويمكن أن تنبه المستقبلات بيتا 1 وتؤدي بالتالي الى آثار جانبية .

وأشير الى أنه بالإطلاع على المراجع والدوريات الطبية المختصة وبالإتصال عبر شبكة الإنترنيت بالمواقع الطبية تبين عدم وجود أبحاث مشابهة للبحث الحالي.

استخدم الهيكسوبربنالين بالحقن العضلي لعلاج النوبة الحادة لدى مئة طفل مع مراقبة النبض و التنفس ووجود زلة تنفسية و سحب ضلعي حتى حدوث التحسن أو إحالة المريض إلى قسم الأطفال في المشفى .

و قد استخدم الهيكسوبربنالين للأطفال الموصى بالجرعات المرض بها حسب العمر وهي كما في الجدول(4) :

جدول (4)- جرعات الهيكسوبربنالين حسب العمر

العمر	الجرعة الواحدة
6-3 أشهر	1 ميكروغرام
12-6 أشهر	2 ميكرو غرام
3-1 سنوات	3-2 ميكرو غرام
10-3 سنوات	4-3 ميكرو غرام
16-11 سنة	5 ميكرو غرام

كما استخدم السالبوتامول بالاستنشاق لمعالجة النوبة الحادة لدى خمسين طفلاً مع مراقبة ذات المشعرات و مقارنتها مع الهيكسوبربنالين بالحقن العضلي .

أجريت المعالجة الإحصائية لنتائج البحث باستخدام معادلة Student لمؤشر الاختيار :

$$t = \frac{(\overline{X_1} - \overline{X_2}) - O}{\sqrt{\frac{\delta_1^2}{n_1} + \frac{\delta_2^2}{n_2}}}$$

ذلك بعد حساب متوسط القيم حسب المعادلة :

$$\overline{X} = \frac{1}{n}\sum^{n} PiXi$$

و مربع الانحراف المعياري حسب المعادلة :

$$\delta^2 = \frac{1}{n}\sum^{n} Pi(Xi - \overline{X})^2$$

وقد قدرت قيمة t 0 الحرجة حسب جداول خاصة بحيث تكون قيمة مستوى الدلالة α اصغر أو يساوي 0,05 وهكذا أعتبر المؤشر الإحصائي موثوقاً عند كون قيمة t0=1,65 < /t/ [11,12]

نتائج البحث :

أولاً – استخدام الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال .

– استخدم الهيكسوبرينالين بجرعة 1–5 ميكرو غرام بالحقن العضلي لعلاج النوبة الحادة لدى مئة طفل تراوحت أعمارهم ما بين 3 أشهر – 13 سنة ، و بنسبة 55% من الذكور و 45% من الإناث (جدول5)

جدول (5) – توزع الأطفال المعالجين بالهيكسوبرينالين حسب العمر و الجنس

العمر	الذكور	الإناث
3اشهر – سنة	29	11
سنة و شهر – 3 سنوات	13	20
3 سنوات و شهر –7 سنوات	6	7
7 سنوات و شهر – 13 سنة	7	7
المجموع	55	45

تراوحت شدة النوبة الحادة ما بين الخفيفة إلى شديدة و قد توزع الأطفال حسب الجنس و العمر كالتالي (جدول 6).

جدول (6) – توزع الأطفال المعالجين بالهيكسوبرينالين حسب شدة النوبة و العمر و الجنس

شدة النوبة الحادة	الذكور	الإناث
خفيفة الشدة	2	0
متوسطة الشدة	39	24
شديدة	14	21
المجموع	55	45

تراوح عدد مرات التنفس لدى أطفال هذه المجموعة قبل حقن الهيكسوبرنيالين ما بين 35–60 / دقيقة و بمتوسط قدره 53,11 / د . و قد انخفض بعد العلاج ليتراوح ما بين 28– 45 / د و بمتوسط قدره

38,12 / د .

و لكشف فعالية الهيكسوبرينالين في علاج نوبة الربو القصبي الحادة قمنا بمعالجة إحصائية لعدد مراتْ التنفس ، وجود الأزيز و السحب الضلعي قبل العلاج و بعده و كانت النتائج كالتالي (جدول7 , 8، 9)

جدول(7) تأثير الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي على عدد مرات تنفس الأطفال المصابين بنوبة ربو قصبي حادة

قبل العلاج بالهيكسوبرينالين					بعد العلاج بالهكسوبرينالين				
تنفس /د Xi	عدد المرضى P I	Pi X i	(Xi-X1)2	Pi (XI-Xi)2	تنفس /د Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	$(Xi-X_2)^2$	$Pi\ (Xi-X2)^2$
٣٥	٤	١٤٠	٣٢٤	١٢٩٦	٢٨	٣	٨٤	١٠٠	٣٠٠
٣٨	٢	٧٦	٢٢٥	٤٥٠	٣٠	١١	٣٣٠	٦٤	٧٠٤
٤٠	٥	٢٠٠	١٦٩	٨٤٥	٣٢	٨	٢٥٦	٣٦	٢٨٨
٤٣	٣	١٢٨	١٠٠	٣٠٠	٣٥	٧	٢٤٥	٩	٦٣
٤٥	٤	١٨٠	٦٤	٢٥٦	٣٨	٦	٢٢٨	٠	٠
٤٨	٤	١٧٢	٢٥	١٠٠	٤٠	٣٤	١٣٦٠	٤	١٣٦
٥٠	٣٠	١٥٠٠	٩	٢٧٠	٤٣	١٤	٦٠٢	٢٥	٣٥٠
٥٥	٢٣	١٢٦٥	٤	٩٢	٤٥	١٧	٧٦٥	٤٩	٨٣٣
٦٠	٢١	١٢٦٠	٤٩	١٠٢٩	.				
٦٥	٣	١٩٥	١٤٤	٤٣٢					
٨٠	١	٨٠	٧٢٩	٧٢٩					
المجموع	n1=١٠٠	٥١٩٧	١٨٤٢	٥٧٩٩	المجموع	n2=١٠٠	٣٨٧٠	٢٨٧	٢٦٧٤

و بالاعتماد على قانون حساب المتوسط

$$\overline{X} = \frac{1}{n}\sum^{n} PiXi$$

كان متوسط عدد مرات التنفس قبل العلاج X1=53,11 /د و بعده X2=38,12/د و عند حساب قيمة t الحقيقية بلغت 14,13 و بالتالي فإن الهيكسوبرينالين قد خفض عدد مرات التنفس لدى مرضى الربو القصبي بشكل موثوق إحصائياً .

ولدى دراسة تأثير الهيكسوبرينالين على وجود الأزيز الذي كان موجوداً قبل العلاج لدى جميع المرضى بدرجات مختلفة صنفناها من 0 إلى 3 0 و قد بقي الأزيز بعد العلاج مسموعاً بدرجة خفيفة لدى 14 مريض فقط كما هو مبين في الجدول (8)

جدول (8)- تأثير الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي على الأزيز عند الأطفال المصابين بنوبة ربو حادة .

قبل العلاج بالهيكسوبرينالين				بعد العلاج بالهيكسوبرينالين				
أزيز Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(Xi-x1)2	Pi (Xi-x1)2	أزيز Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(Xi- X2)2	$Pi\ (Xi-X_2)^2$
0	0	0	5,29	0	0	86	0	0,02	1,69
1	2	2	1,69	3,38	1	14	14	0,74	10,3

2	62	124	0,09	5,58	2	0	0	0,02	0,04
3	36	108	0,49	17,67	3	0	0	0,02	0,06
المجموع	n1=100	234	7,56	26,6	المجموع	n2=100	14	0,8	12,14

و قد كان واضحاً مفعول الهيكسوبرينالين في إزالة التشنج القصبي و الوزيز حيث بلغت t الفعلية هنا 34,84.

كما تمت دراسة تأثير الهيكسوبرينالين على السحب الضلعي الذي كان موجوداً لدى 77% من المرضى قبل العلاج و بقي موجوداً لدى خمسة فقط منهم بعد العلاج

وقد رمزنا إلى عدم وجود السحب الضلعي بالرقم . وإلى وجوده 1 و 2 حسب شدته كما هو مبين في الجدول (9)

جدول (9) – تأثير الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي على شدة السحب الضلعي عند الأطفال المصابين بنوبة ربو قصبي حادة .

قبل العلاج بالهيكسوبرينالين					بعد العلاج بالهيكسوبرينالين				
سحب ضلعي Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(XI-X1)2	P(Xi-Xi)2	سحب ضلعي Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(Xi-X2)2	Pi (Xi-X2)2
0	23	0	1,06	24,38	0	95	0	0,003	0,28
1	51	51	0,001	0,51	1	5	5	0,903	4,515
2	26	52	0,941	24,47	2	0	0	3,803	0
المجموع	n1=100	103	2,002	49,36	المجموع	n2=100	5	4,709	4,8

وقد تبين أن للهيكسوبرينالين تأثير واضح في التخفيف من السحب الضلعي لدى مرضى الربو القصبي حيث بلغت t الفعلية 98.

ثانياً –استخدام السالبوتامول بالاستنشاق لعاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال

استخدم السالبوتامول بالاستنشاق بجرعة تراوحت ما بين 100- 250 ميكرو غرام لعلاج النوبة الحادة لدى خمسين طفلاً تراوحت أعمارهم ما بين 3-16 سنة و بنسبة 68% ذكور و 32% إناث (جدول10)

جدول (10)- توزع الأطفال المعالجين بالسالبوتامول الاستنشاقي حسب العمر و الجنس .

العمر	الذكور		الإناث	
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
3-5 سنوات	11	%22	6	%12
6-11 سنة	12	%24	9	%18
12-16 سنة	11	%22	1	%2
المجموع	34	%68	16	%32

وقد كان توزع المرضى حسب شدة النوبة و العمر و الجنس كما في الجدول (11)

جدول (11) – توزع الأطفال المعالجين بالسالبوتامول حسب شدة النوبة و الجنس

شدة النوبة	الذكور		الإناث	
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
خفيفة الشدة	8	%16	1	%2
متوسطة الشدة	17	%34	9	%18
شديدة	9	%18	6	%12
المجموع	34	%67	16	%32

تراوح عدد مرات التنفس لدى مرضى هذه المجموعة ما بين 25–60/ دقيقة و بمتوسط 34,86/ د قبل العلاج و قد انخفض بعد العلاج بالسالبوتامول ليتراوح ما بين 20– 46 /د و بمتوسط 28,64/د.

و لكشف فعالية السالبوتامول الاستنشاقي في علاج نوبة الربو القصبي الحادة قمنا بمقارنة عدد مرات التنفس و وجود الأزيز و السحب الضلعي ما بين قبل العلاج و بعده (جدول12–13–14)

جدول (12)– تأثير السالبوتامول بالاستنشاق على عدد مرات تنفس الأطفال المصابين بنوبة ربو قصبي حادة

قبل العلاج				بعد العلاج				
تنفس/د Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(Xi-X1)2	Pi (Xi-x1)2	تنفس /د Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(xi- x2)2	Pi(xi-x2)2
25	3	75	97,22	291,66	20	2	40	74,65	149,29
28	4	112	47,06	188,24	23	3	69	31,81	95,43
30	11	330	23,62	259,82	25	13	325	13,25	172,24
32	3	96	8,18	24,54	28	14	392	0,41	573
35	17	595	0,02	0,34	30	9	270	1,85	16,65
40	2	80	26,42	52,84	32	1	32	11,29	202,25
42	5	210	50,98	254,89	35	5	175	40,45	202,25
45	3	135	102,82	308,46	40	1	40	129,05	129,05
50	1	50	229,22	229,22	43	1	43	206,21	206,21
60	1	60	632,02	632,02	46	1	46	301,37	301,37
المجموع	n1=50	1743	1217,56	2242,04	المجموع	n2=50	1432	810,43	1289,51

وقد كان مفعول السالبوتامول في علاج نوبة الربو القصبي الحادة واضحاً أيضاً حيث بلغت قيمة مؤشر الاختيار t=5,23 .

جدول (13) – تاثير السالبوتامول الاستنشاقي على الآزيز عند الأطفال المصابين بنوبة ربو قصبي حادة

قبل العلاج					بعد العلاج				
الأزيز Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(xi-x1)2	Pi $(xi-x1)^2$	الأزيز xi	عدد المرضى pi	Pi Xi	(xi-x2)2	Pi (xi-x2)2
0	0	0	4,49	0	0	31	0	0,16	4,96
1	9	9	1,25	11,29	1	18	18	0,36	6,48
2	26	52	0,014	0,37	2	1	2	2,59	2,56
3	15	45	0,77	11,62	3	0	0	0,16	0
المجموع	n1=50	106	6,524	23,28	المجموع	n2=50	20	3,24	14

وقد ظهر بأن تأثير السالبوتامول في إزالة الأزيز بمختلف درجاته واضحاً حيث كانت قيمة مؤشر الاختيارt=14,33

جدول (14)– تأثير السالبوتامول الاستنشاقي على شدة السحب الضلعي عند الأطفال المصابين بنوبة ربو قصبي حادة

قبل العلاج					بعد العلاج				
سحب ضلعي Xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	$(xi-x1)^2$	Pi (xi-x1)2	سحب ضلعي xi	عدد المرضى Pi	Pi Xi	(xi-x2)2	Pi (xi-x2)2
0	36	0	0,23	8,29	0	44	0	0,05	2,13
1	4	4	0,27	1,08	1	1	1	0,61	0,61
2	10	20	2,31	23,1	2	5	10	3,17	15,58
المجموع	n1 =50	24	2,81	32,47	المجموع	n2=50	11	3,83	18,58

و تبين بأن السالبوتامول فعال في إزالة السحب الضلعي لدى مرضى الربو القصبي حيث بلغت قيمة t = 1,86

ثالثاً– مقارنة مفعول الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي مع تأثير السالبوتامول الاستنشاقي في علاج نوبة الربو القصبي الحادة لدى الأطفال .

أجريت مقارنة إحصائية بين مفعول الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي و السالبوتامول بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة لدى الأطفال . وقد تم ذلك بمقارنة عدد مرات التنفس في الدقيقة و شدة الأزيز و السحب الضلعي قبل و بعد العلاج و كذلك بالزمن اللازم لحدوث التحسن السريري في كل منها (الجدولان15-16)

جدول (15)– مقارنة مفعول الهيكسوبرينالين و السالبوتامول في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال .

المشعر	الهيكسوبرينالين		السالبوتامول	
	قبل العلاج	بعد العلاج	قبل العلاج	بعد العلاج

متوسط عدد مرات التنفس/د نسبة انخفاض عدد التنفس/د	53,11 0	38,12 % 28,22	34,86 0	28,64 %17,25
وجود الأزيز نسبة غياب الأزيز	100 0	14 %86	50 0	19 %62
وجود السحب الضلعي نسبة غياب السحب الضلعي	77 0	5 %93,51	14 0	6 %57,14

ومن الجدول نلاحظ بأن فعالية الهيكسوبرينالين بالحقن الضلعي في تخفيض عدد مرات التنفس (28,22%) وشدة الأزيز (86%) و السحب الضلعي (93,51%) أقوى من ما يقابلها عند استخدام السالبوتامول الاستنشاقي (17,25% ، 62%، 57,14% بالترتيب)

وعند حساب قيمة مستوى الدلالة t في المشعرين الأول و الثاني تبين وجود فرق واضح ما بين الدوائين حيث بلغت t قيمة 7,61 بالنسبة لعدد مرات التنفس و 2,1 بالنسبة للأزيز .

أما في السحب الضلعي فكان الفرق غير موثوق حيث بلغت قيمة t الفعلية 1,57.

أما عند مقارنة الزمن اللازم للتحسن السريري بعد العلاج بكل من الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي و السالبوتامول بالاستنشاق فقد كانت النتائج كما في الجدول (16)

جدول(16)- مقارنة الزمن اللازم للاستجابة العلاجية بعد العلاج الهيكسوبرينالين و السالبوتامول

العلاج بالهيكسوبرينالين					العلاج بالسالبوتامول				
زمن التحسن (د) Xi	عدد المرضى Pi	PiXi	$(xi-x1)^2$	$Pi(xi-x1)^2$	زمن التحسن(د) Xi	عدد المرضى Pi	Pixi	(xi-x2)2	Pi(xi-x2)2
10	65	650	5,52	358,96	5	9	45	49	441
15	27	405	7,02	189,6	10	22	220	4	88
20	6	120	58,52	351,13	15	11	165	9	99
30	2	60	311,52	623,05	20	6	120	64	144
المجموع	n1=100	1235	382,58	1522,74	25	2	50	169	338
					المجموع	n2 =50	600	295	110

كان متوسط الزمن اللازم للاستجابة العلاجية عند استخدام الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي 12,35 دقيقة . أما باستعمال السالبوتامول الاستنشاقي فكان 12 دقيقة و عند حساب مؤشر مستوى الدلالة لم يلاحظ وجود فرق إحصائي موثوق بين الدوائين حيث كانت قيمة t الفعلية 1,35 فقط .

وهكذا نستنتج بأن مركب الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي أكثر فعالية من مركب السالبوتامول بالاستنشاق في علاج نوبة الربو القصبي الحادة حيث أظهرت النتائج فعالية الأول الأكبر في تخفيض عدد مرات التنفس و التخفيف من شدة التشنج القصبي و الأزيز في حين لم تلاحظ وجود فرق يذكر في الزمن اللازم لحدوث الاستجابة السريرية للعلاج .

رابعاً- الآثار الجانبية للهيكسوبرينالين بالحقن العضلي و مقارنتها مع تلك في السالبوتامول الاستنشاقي المستخدمين في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال

بالرغم من أن مركب الهيكسوبرينالين هو منبه نصف انتقائي للمستقبلات بيتا ومن المتوقع نظرياً حدوث تسرع نبض على الأقل عند المرضى إلا أنه بالتطبيق السريري لم تسجل أية إختلاطات أو تسرع نبض خلال فترة مراقبة المريض أثناء العلاج ماعدا حالة واحدة لفتى عمره 13 سنة كان في حالة ربوية شديدة عندها خضع للفحص الفيزيائي وقد استخدمت معه جميع الإمكانيات العلاجية المتوفرة من استنشاق و إرذاذ للسالبوتامول و الإيوفيلين بالدفش و التسريب الوريديين و أخيراً استعمل الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي . وعندها تظاهرت لدى المريض علامات الإشباع بالموسعات القصبية من تسرع بنبض و ارتعاش و لكننا تمكننا من إنقاذ المريض و تفادي التبنيب و التنفس الاصطناعي .

أي أنه من الناحية العلمية وحتى بتطبيق المعادلات الإحصائية لم يلاحظ وجود فرق موثوق ما بين الهيكسوبرينالين و السالبوتامول في إحداث الآثار الجانبية عند المرضى

خامساً- استطبابات استخدام الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي لعلاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال :

تظهر نتائج البحث الحالي فعالية الهيكسوبرينالين بالحقن العضلي في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال و سرعة و قوة مفعوله في إزالة الانسداد القصبي عند هؤلاء المرضى إضافة إلى كونه آمن الاستخدام و بدون آثار جانبية تذكر و الأهم من ذلك أنه يغني في كثير من الحالات عن قبول المريض في المشفى سواء في القسم أو في وحدة العناية المركزة .

ومما تجدر الإشارة إليه هو أن الهيكسوبرينالين يعطى من 1-3 مرات في اليوم و هي ميزة أيضاً بالمقارنة مع السالبوتامول الاستنشاقي الذي يستخدم عادة 4 مرات في اليوم على الأقل .

و بناء على ما سبق فإن للهيكسوبرينالين بالحقن العضلي استطبابات مهمة في علاج نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال وهي :

1. نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال تحت عمر الخمس سنوات و بمختلف درجات شدتها .
2. نوبة الربو القصبي الحادة و الشديدة عند الأطفال بمختلف الأعمار .
3. الحالة الربوية عند الأطفال في أي عمر .
4. نوبة الربو القصبي الحادة عند الأطفال في أي عمر و بأي درجة شدة عند معارضة الأهل لاستخدام الموسعات القصبية عن طريق البخاخات أو جهاز الأرذاذ .

المراجع:

.....

1- WORLD HEALTH ORGANIZATION ,NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE . 1995 – *Global Initiative For Asthma*, NIH, U.S.A

2- WEISBERG , S. 2000- *Pharmacotherapy of Asthma in children , with Special Reference to Leuko triee Receptor Antagonists* . Pediatric pulmonology U.S.A, Vol. 29,pp. 46-61

3 –STUART. 1997 –*Fluticasone Propionate : Pharmacology and Implications for chinical practice* Advances In therapy England , Vol. 14, No. 4,pp. 7-14

4 – BRITTON M. EARNSHAW J. 1992- *A Twelve month Comparison of Salmeterol with Salbutamol in asthmatic patients* . Europian Respiratory Journal England ,vol.5 ,pp.1562 –1567 .

5 – RISHANI R. El- KHATIB M. MROUEH S. 1999 – *Treatment of Severe status asthmaticus with Nitric Oxide* . pediatric pulmonology U.S.A , vol. 28 , pp. 451- 453.

6 – British thoracic Society ,National Asthma Campaign , Royal College of physicians of London , British Association of Accident and Emergency Medicine , British pediatric Respiratory society and the Royal college of pediatrics and child Health 1997- *the British Guidelines on Asthma Management* .Thorax London ,Vol. 52 (Supplement 1) , ppS1- 21

7 – WARNER J. NASPITZ C.1998 – The International pediatric consensus on the Management of child hood Asthma. Pediatric pulmonology U.S.A. Vol. 25,pp. 1-17

8 – FASEEH N. 1998- *Treatment of critical status Asthmatics in children* FOCUS K.S.A, vol. 3,pp. 3.

9 GOUCELV. MARKOVA I. 1. 1989 – *pediatrician Index In clinical pharmacology,* Medicine, Leningrad

10 – CIBOULKIN E, 1987– *Pediatric Emergencies* Medicine, Leningrad

11- العلي ، ابراهيم ، 1986- الإحصاء الرياضي ، جامعة حلب، سورية

12- العلي، ابراهيم ، 1992- مبادىء الإحصاء ، جامعة تشرين ، سورية