

الاستخدام المتقطع للكلونازيبام للوقاية من تكرر نوب الاختلاج الحروري

الدكتور مازن غالية*

(تاريخ الإيداع 25 / 8 / 2015. قُبِلَ للنشر في 1 / 12 / 2015)

□ ملخص □

هدف البحث وأهميته: تعتبر الاختلاجات الحرورية الأكثر شيوعاً من إجمالي الاختلاجات عند الأطفال بنسبة 2-5% بعمر أقل من 5 سنوات. ويشكل خطر تكرار الاختلاجات الحرورية 50% عند الأطفال بعمر أقل من 12 شهر و 30% عند الأطفال بعمر أكبر من 12 شهر. ونظراً لكون الحالة مثيرة للهلح عند الأهل تأتي أهمية المعالجة الوقائية لمنع تكرر نوب الاختلاج، ولذلك كان هدف البحث دراسة فعالية وأمان الكلونازيبام كعلاج وقائي من تكرر نوب الاختلاج الحروري.

أدوات وطرائق البحث: دراسة تجريبية شملت 40 مريضاً باختلاجات حرورية. تم تطبيق الكلونازيبام بجرعة 0.05 مغ/كغ/اليوم تم إعطاء مضادات الحرارة في حال حمى تتجاوز 38°، وتمت متابعة كل المرضى كل 3 أشهر خلال سنة كاملة.

النتائج: شملت الدراسة 35 طفلاً. لوحظ وجود سوابق عائلية لاختلاجات حرورية بنسبة 57.1% وسوابق صرع بنسبة 28.57%. الآثار الجانبية للكلونازيبام خفيفة ومحتملة أشيعها الوسنبسبة 14.28%. الإستجابة للعلاج المتقطع بالكلونازيبام: لم تسجل أي نوبة اختلاج حروري خلال فترة الدراسة بنسبة 97.1%.

الخلاصة: يعتبر الكلونازيبام علاج وقائي فعال وآمن وسهل الاستخدام بالنسبة للاهل للوقاية من تكرر نوب الاختلاج الحروري.

الكلمات المفتاحية: الاختلاج الحروري، الكلونازيبام، الآثار الجانبية.

Intermittent Clonazepam For The Prevence Of Recurrent Febrile Seizures

Dr. Mazen Ghalia*

(Received 25 / 8 / 2015. Accepted 1 / 12 / 2015)

□ ABSTRACT □

Objective: Febrile seizures are the most common seizures in children less than 5 years(2-5%),and the risk of its recurrence is 50%(>1year),30%(<1year).We focused on the effect and safety of the prophylaxis treatment of recurrent FS beacuase it is a terrifying case for the parents.

Materials&Methods:This is a trial study on 40 patient with FS.Clonazepam was recommended 0.05mg/kg/d then anti e when fever exceed 38°.We did follow up every 3 month during one year.

Results:we followed 35 patient, familial history of FS found in 57.1%,a history of epilepsy in 28.57%.clonazepam side effects were supportable the most common was lawson 14.28%,the efficacy of the treatment we didn't noticed any episode of FS during the study 97.1%.

Conclusion: Clonazepam is a safe and effective and easy treatment for the parents for the prophylaxis of FS recurrence.

Key words: Febrile Seizures,Clonazepam,Side effects.

* Assistant Professor; Department Of Pediatrics, Faculty Of Medicine, University Of Tishreen, Lattakia , Syria.

مقدمة:

تعرف الاختلاجات الحرورية بأنها اختلاجات تحدث بالتزامن مع ارتفاع في درجة الحرارة عند الأطفال بين عمر 6 اشهر و 5 سنوات وبغياب إصابة إنتانية في الجملة العصبية المركزية أو سبب آخر صريح للاختلاجات والذين ليس في سوابقهم اختلاج حروري. تعريف آخر من الاتحاد العالمي لمكافحة الصرع ILAE هو اختلاج يحدث في الطفولة بعد الشهر الأول من العمر مترافق مع مرض يسبب ارتفاع في درجة الحرارة لا يصيب الجملة العصبية المركزية، ودون سوابق اختلاجية وليدية أو نوب اختلاجية سابقة غير محرضة ولا تنطبق عليه معايير للاختلاجات العرضية الأخرى. [1,2,3]

وتصنف الاختلاجات الحرورية إلى بسيطة ومعقدة. وتشكل الاختلاجات الحرورية البسيطة 85% من إجمالي الاختلاجات الحرورية. عادة تستمر الاختلاجات المعقدة أكثر من 15 دقيقة، بؤرية، قد تترافق بحالة نعاس طويل تالية للنوبة أو شذوذات عصبية تالية للنوبة. ورغم كون الاختلاج الحروري حالة حميدة والعقائيل العصبية جيدة إلا أنها حالة تصيب الأهل بالذعر والقلق الشديدين وتدفعهم للتفكير بإمكانية وفاة الطفل.

وتعتبر الاختلاجات الحرورية الأكثر شيوعاً من إجمالي الاختلاجات عند الأطفال بنسبة 2-5% بعمر أقل من 5 سنوات، وغالباً ما تكون حميدة وخطر حدوث صرع تالي لا يتجاوز 2-5%. ويشكل خطر تكرار الاختلاجات الحرورية 50% عند الأطفال بعمر أقل من 12 شهر و 30% عند الأطفال بعمر أكبر من 12 شهر. وعند الأطفال الذين تتكرر لديهم الاختلاجات 50% منهم معرضين لأن يحصل لديهم أكثر من نوبة تكرر. [4]

عوامل الخطورة لتكرار الاختلاج: 1- عمر البدء أقل من سنة. 2- وجود سوابق عائلية للاختلاجات الحرورية عند أحد الأبوين. 3- سوابق صرعية عند أحد الأبوين. 4- حرارة قليلة الارتفاع خلال النوبة. [1,2,3,4,5]

مع أن الآلية المرضية للاختلاج الحروري مجهولة فإنه كان يعتقد بوجود آلية وراثية من نموذج وراثية جسمية سائدة ناقصة النفاذ.

وإن الآلية الجزيئية الدقيقة للاختلاج الحروري مازال غير مفهومة إلا أنه وجدت عدة طفرات في الجينات المشفرة لأقنية الصوديوم ومستقبلات حمض الغاما أمينو بوتريك وكلتا القناتين مشتركتين أيضاً فيتناذر درافيه الذي غالباً ما يبدأ باختلاجات حرورية مديدة. [1,2,5,6]

هنالك علاقة هامة بين الاختلاجات الحرورية والتصلب الصدغي الأوسط. حيث توجد علاقة بين الصرع الصدغي والتصلب الصدغي الأوسط والاختلاجات الحرورية المديدة من جهة ويزداد حدوث التصلب الصدغي الأوسط لدى المرضى المصابين باختلاجات حرورية معقدة. [1,2,7,8,9,10,11,12,13,14,15]

يهدف العلاج طويل الأمد إلى الوقاية من تكرار الاختلاجات الحرورية وهناك طريقتين لذلك إما بالعلاج المستمر بمضادات الاختلاج أو المتقطع. يعتبر العلاج المستمر فعال في إنقاص التكرار ولكنه يترافق بآثار جانبية متعددة فالفينوباربيتال يترافق مع اضطرابات معرفية وسلوكية، وفالبروات الصوديوم له آثار جانبية خطيرة مثل السمية الكبدية القاتلة والتهاب البنكرياس والاضطرابات الهضمية والمعرفية خاصة عند الأطفال بعمر أقل من سنة، لذلك فإنه رغم فعالية مضادات الاختلاج في الوقاية من تكرار الاختلاجات الحرورية البسيطة ولكنها غير منسوح بها بسبب سميتها وآثارها الجانبية. [3,5,16,17,18,19].

أما العلاج المتقطع بالبنزوديازيبينات فإظهر الديازيبام فعالية في الوقاية من الاختلاجات الحرورية لكن يجب إعطاه على عدة جرعات يومياً و آثاره الجانبية الهامة (رنح، تخطيط، تنبيط،...) تدفع الأهل عادة لإيقافه. أظهرت

الكثير من الدراسات فعالية الكلونازيبام وأمانه في الوقاية من الاختلاجات الحرورية بإعطائه المتقطع وأنه أكثر فاعلية من الديازيبام. [20,21,22]

ينتمي الكلونازيبام للبنزوديازيبينات مع نصف حياة طويل، ويمتص سريعاً وبشكل تام بعد إعطائه فمياً ويصل إلى تركيزه المصلي الأقصى خلال 1-4 ساعات. [1,2,23,24] وهذه المواصفات تسمح بمطواعة أكبر للعلاج. درسنا فعالية الكلونازيبام فمياً للوقاية من الاختلاجات الحرورية لأن نصف عمره طويل فحتى جرعة وحيدة في اليوم كافية في الوقاية من الاختلاجات خلال المرض الحموي.

أدوات وطرائق البحث:

دراسة تجريبية خلال عام 2013-2014 شملت 40 مريض من مراجعي عيادة الأمراض العصبية عند الأطفال في مشفى الأسد الجامعي.

معايير الإدخال: الأطفال بعمر 6 أشهر-5 سنوات مع نوبة أو أكثر من الاختلاجات الحرورية مع فحص عصبي طبيعي خارج النوب.

تم اختيار الأطفال بعمر أقل من سنة عند حدوث أول نوبة والأطفال الأكبر من سنة مع نوبتين أو أكثر من الاختلاجات الحرورية (مع خطر حدوث نكس بنسبة 50%).

معايير الإخراج: المرضى الذين يعانون من تخلف عقلي، تأخر تطور روجي حركي، إبتان ضمن القحف، سوابق اختلاجات لحرورية، أمراض جهازية، والمرضى المعالجين بمضادات صرعية.

تم تطبيق الكلونازيبام بجرعة 0.05 مغ/كغ/اليوم بجرعة فموية واحدة في اليوم الأول وقسمت على جرعتين في الأيام التالية للمرض حتى توقف الحرارة (كحد أقصى 48-72 ساعة). تم إعطاء مضادات الحرارة في حال حمى تتجاوز 38°، تمت متابعة كل المرضى كل 3 أشهر خلال سنة كاملة. زدنا الأهل خلال هذه المراجعات بمعلومات عن عدد هجمات الأمراض الحموية، الاختلاجات خلال كل هجمة حموية أو الاختلاجات للحرورية، والآثار الجانبية للكلونازيبام التي ظهرت على هؤلاء الأطفال. كما أعطينا الأهل معلومات عن الآثار الجانبية للكلونازيبام خاصة التركين، الرنح، فرط الإلعب، الإقياء، فرط النشاط، فرط الاستثارة.

النتائج والمناقشة:

تم استبعاد خمسة أطفال بسبب غيابهم عن المراجعة خلال فترة الدراسة. شملت الدراسة 35 طفلاً، 19 ذكور و16 إناث.

لوحظ وجود قصة عائلية لاختلاجات حرورية عند 20 من 35 أي بنسبة 57.1%.

كما ذكر الأهل وجود قصة صرع في العائلة عند 10 أطفال أي بنسبة 28.57%،

كانت الاختلاجات الحرورية بسيطة عند 24 طفلاً أي بنسبة 68.57%. والاختلاج الحروري معقد عند 11 طفلاً

أي بنسبة 31.43%.

النسبة المئوية	العدد		
57.1%	20	نعم	وجود سوابق عائلية
42.9%	15	لا	لاختلاج الحروري
28.57%	10	نعم	وجود سوابق عائلية للصرع

%71.34	25	لا	نمط الاختلاجات
%68.57	24	بسيطة	
%31.43	11	معقدة	

حدثت هجمات من الحمى عند 29 طفلاً بمعدل 174 هجمة حرارية خلال هذه السنة مع تسجيل ثلاث نوب اختلاج حروري لدى مريض واحد.

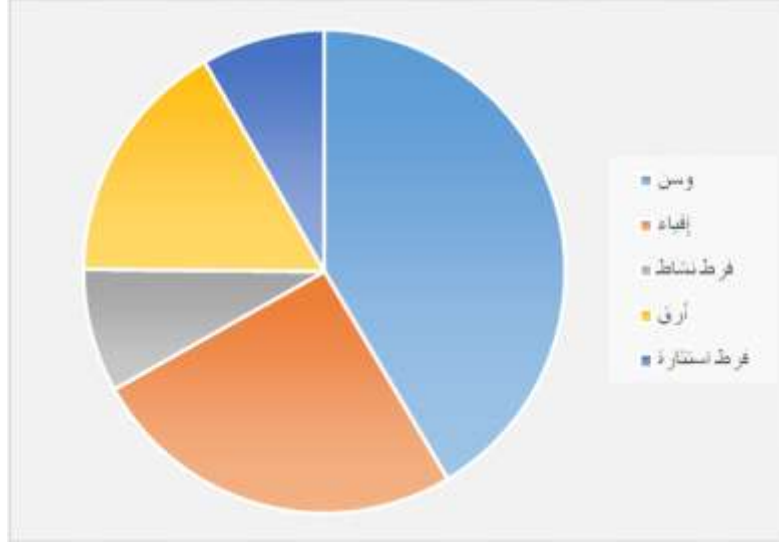
عمر بدء حدوث نوب الاختلاج الحروري : من 6-12 شهر 8 حالات، 12-24 شهر 20 حالة، 24-36 شهر 7 حالات.

الآثار الجانبية: الوسن 5 حالات بنسبة 14.28%، الإقياء 3 حالات بنسبة 8.57%، فرط النشاط 1 حالة بنسبة 2.85%، الأرق حالتين بنسبة 5.71%، فرط الإستثارة حالة واحدة بنسبة 2.85%.

كانت الآثار الجانبية في كل الحالات معتدلة و محتملة جيداً من الطفل ماعدا حالة واحدة كانت الإقياءات فيها عند تناول الدواء مما أثر على فعالية العلاج لديه. الجدول رقم (2) والشكل رقم (1)

جدول رقم (2) الآثار الجانبية للكلونازيبام

النسبة المئوية	عدد الحالات	الأثر الجانبي
%14.28	5	الوسن
%8.57	3	الإقياء
%2.85	1	فرط النشاط
%5.71	2	الأرق
%2.85	1	فرط الاستثارة



الشكل رقم (1) الآثار الجانبية للكلونازيبام ونسبها المئوية

الإستجابة للعلاج المتقطع بالكلونازيبام: لم تسجل أي نوبة اختلاج حروري خلال فترة الدراسة عند 34 مريض بنسبة 97.1%، وتكررت ثلاث نوب اختلاج حروري عند مريض واحد بنسبة 2.9%.

المناقشة:

تشكل الاختلاجات الحرورية الإمرضية الأكثر شيوعاً عند الأطفال أقل من 5 سنوات وخاصة عند الأطفال أقل من 3 سنوات. إنذ علاج الاختلاج الحروري هو مسألة إشكالية ومثار جدل وخلاف نظراً لسلامة المرض وكون استخدام مضادات الاختلاج وآثارها الجانبية عند بعض الأطفال تكون أخطر من عودة الحالة بحد ذاتها. من ناحية أخرى فإن عودة الاختلاج الحروري قد يكون مقلقاً جداً للاهل فضلاً عن احتمالية الدخول في حالة صرعية عند بعض الأطفال. الأطفال الذين يحدث لديهم اختلاج حروري بسيط لاختطورة للوفاة عندهم بسبب الحالة. على عكس الأطفال الذين يحصل لديهم اختلاج حروري معقد أو يحدث الاختلاج قبل السنة الأولى من العمر، الذين تحرض لديهم نوبة الاختلاج بحرارة 39° يرتفع معدل الوفاة لديهم ضعفين خلال السنتين التاليتين للاختلاج. [3] وتجدر الإشارة إلى ارتفاع نسبة حدوث صرع عند الأطفال الذين أصيبوا باختلاج حروري مقارنة مع الأطفال الذين لم يصابوا به بمعدل (2% مقابل 1%).

عوامل الخطر لحدوث صرع خلال مراحل الحياة اللاحقة تتضمن الاختلاج الحروري المعقد، وجود قصة عائلية للصرع او غيرها من التشوهات العصبية، وتأخر التطور الروحي الحركي. ووالمرضى الذين تتحقق لديهم اثنان من هذه العوامل يرتفع خطر إصابتهم بالاختلاج الحروري بمعدل 10%. [3,5] إن خطر تطور الصرع يزداد عند الأطفال الذين أصيبوا باختلاج حروري معقد. هناك ارتباط وثيق بين الحالة الصرعية الحموية أو الاختلاج الحروري الذي تظاهر بأعراض بؤرية وتطور لاحق إلى صرع الفص الصدغي. [6,7] إن قلق الاهل حيال تكرر الاختلاجات وعدم توفر خدمة طبية متوفرة تعد من أكبر العقبات التي تواجه الطبيب الذي يشرف على علاج هؤلاء الأطفال. إن هدف المعالجة طويلة الأمد لمنع عودة الاختلاجات وهذا يتحقق إما بالمعالجة الطويلة بمضادات الاختلاج أو بالمعالجة الوقائية المتقطعة.

إنّ المعالجة الوقائية المستمرة بمضادات الاختلاج للاختلاج الحروري ذات فعالية في منع تكرار نوب الاختلاج إلا أنّ الآثار الجانبية لكلاً من فالبروات الصوديوم والفينوباربيتال قد تكون أسوأ من الاحتجاجات بحد ذاتها. ويستعمل الديازيبام بشكل شائع فموياً أو عن طريق الشرج. وإنّ الاستعمال المنقطع للديازيبام فموياً يستعمل للوقاية من تكرار الاختجاجات.

إنّ الجرعة العالية المطلوبة من الديازيبام 1مغ/كغ/اليوم لتحقيق الفعالية إضافة إلى قصر زمن نصف حياته والذي يقتضي أن تقسم الجرعة اليومية إلى ثلاث مرات فضلاً عن آثاره الجانبية التي تتضمن النعاس والرنج والتهيج قد تدفع الأهل لإيقافه بعد الجرعة الأولى غالباً وبالتالي تتكرر الاختجاجات.

الكلوبازام يستعمل بشكل فعال كعلاج منقطع لمنع تكرار الاختلاج الحروري. أن للكلونازيبام زمن نصف حياة يعادل 20-43 ساعة. وبالتالي له زمن فعالية أطول من الديازيبام، ولورازيبام، والميدازولام. كما أن الامتصاص الفموي للكلونازيبام هو 80% أو أكثر. إنّ ذروة الفعالية تتحقق بعد 1-4 ساعات من إعطاء الكلونازيبام. [23] وإنّ الدراسات التي تتناول فعالية الكلونازيبام كعلاج وقائي من الاختجاجات الحرورية محدودة و فقط بضع دراسات ذكرت استخدام الكلونازيبام كعلاج وقائي منقطع.

لقد قمنا بدراسة فعالية الكلونازيبام في الوقاية من تكرار الاختلاج الحروري عبر اعطائه بجرعة وحيدة باليوم الأول من المرض المترافق مع ترفع حروري ثم تكرار نفس الكمية منه ولكن مقسمة على جرعتين في اليوم الثاني. وأظهرت النتائج فعالية كبيرة له في الوقاية من الاختلاج الحروري. وتمت توصية الأهل بالبداية بالكلونازيبام فور ملاحظتهم علامات لمرض حروري حتى قبل أن ترتفع درجة حرارة الطفل. في حين تقترح دراسات أخرى إجراء مزيد من الدراسات قبل تطبيق الكلونازيبام.

أظهرت النتائج أنه خلال 174 هجمة حرارة معالجة بالكلونازيبام حدثت ثلاث نوب اختلاج حروري بنسبة 1.72% فقط (وكان السبب الإقواء للدواء مباشرة بعد إعطائه مما منع الأثر الوقائي له وذلك عند نفس المريض) وهذا يتوافق مع دراسة توندي. [25]

ويظهر فارق احصائي كبير نسبة للديازيبام بنسبة تكرار تتراوح من 5 إلى 29% حسب دراسة [22] كما أظهرت دراستنا حدوث آثار جانبية مختلفة للكلونازيبام عند 12 مريض بنسبة 34.28% وكلها حالات خفيفة ومحتملة بشكل جيد (وهذه الآثار التي تحدث عند أحد المرضى غير ثابتة لديه أي قد تحدث في هجمة حرارية واحدة دون بقية الهجمات لديه)، ولم تتسبب بإيقاف العلاج إلا عند مريض واحد فقط بسبب الإقواءات المتكررة لديه مباشرة بعد إعطاء الدواء، وهي نسبة أقل مما يسببه الديازيبام من آثار جانبية حيث تراوحت النسبة من 36.8 إلى 77%. [22,26,27,28]

الاستنتاجات والتوصيات:

الكلونازيبام فعال وآمن في الوقاية المنقطعة من الإختجاجات الحرورية المتكررة ومطواعة المريض للعلاج به عالية نظراً لنصف عمره الطويل نسبياً و آثاره الجانبية الخفيفة والمحتملة جيداً مما يجعله بديلاً جيداً للديازيبام كعلاج منقطع للاختلاج الحروري المتكرر وأيضاً بديلاً للعلاج الوقائي المستمر. إضافة لأهمية استخدام خافضات الحرارة عند كل هجمة ترفع حروري

نوصي من خلال هذه الدراسة باستخدام الكلونازيبام كعلاج وقائي متقطع للاختلاج الحروري المتكرر نظراً لأمانه وفعالتيته مترافقاً مع تطبيق خافضات الحرارة بالجرعات المناسبة، كما نوصي بإجراء دراسات مقارنة تحليلية أكثر اتساعاً على مجموع الدراسات المجراة في هذا الموضوع للوصول إلى بروتوكول أمثل للعلاج الوقائي للاختلاج الحروري المتكرر.

المراجع:

- 1-CHARBOL,B;DULAC,O;MANCINI,J;PONSOT,G. *Neurologie Pédiatrique*.3° edition,éditions Lavoisier,france,2010,293-296.
- 2- LYON,G;EVARD.P.*Neuropédiatrie*.2° edition.Masson,France,2000.
- 3- Engel J Jr .*Report of the ILAE classification core group.Epilepsia* 2006;47:1558-68.
- 4- Parlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP.Which Factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brian and Development* 2008;30:7-13.
- 5- Nakayama J, Avinami T. *Molecular genetics of Febrile Seizures*. *Epilepsia Research* 2006; 70:190-8.
- 6- Lynette G Sadleir , Ingrid E scheffer. *Febrile seizur*. *BMJ* 2007;334:307-311.
- 7- Thom M, Eriksson S, Martinian L, Caboclo LO, McEvoy AW, Duncan JS, Sisodiya SM. *Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features* *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:928-38.
- 8- Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K,MacFall J, Delong D, Lewis DV. *Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis*. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:976-83.
- 9- Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW,Berkovic SF. *Febrile seizures and hippocampal sclerosis:frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood*. *Pediatr Neurol* 1995;12:201-206.
- 10- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A,Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y,Lopes-Cendes I, et al. *Early Childhood Prolonged Febrile Convulsions, Atrophy And Sclerosis Of Mesial Structures,And Temporal Lobe Epilepsy: An MRI Volumetric Study*.*Neurology* 1993;43:1088-7.
- 11- Andermann E, Andermann F, Oliver A, Quesney LF. *Temporal Lobe Epilepsy After Prolonged Febrile Convulsions: Excellent Outcome After Surgical Treatment*. *Epilepsia* 1993;34: 878-883.
- 12- Darkins A, Polkey CE. *The Relationship Of Transient Hemiparesis Following Febrile Convulsions In Infancy To Subsequent Temporal Lobectomy For Intractable Seizures*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:551-555.
- 13- Holthausen H. *Febrile Convulsions, Mesial Temporal Sclerosis And Temporal Lobe Epilepsy*. In Wolf P (ed). *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey, 1994:449-467.
- 14- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser A, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a populationbased case-control study. *Ann Neurol* 1987;21:22-31.
- 15-Schmidt D, Tsai J J, Janz D. Febrile seizures in patients with complex partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1985;72:68-71.
- 16- Berg AT. Diazepam to prevent febrile seizures (Letter). *N Engl J Med* 1993;329:2033.

17- Calandre EP, Domingues-Granados R, Gomez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990;81:504-506.

18-Camfield P, Camfield C. Diazepam to prevent seizures (Letter). *N Engl J Med* 1993;329:2034.

19-Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-369intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-369.

20-9- Bajaj AS, Bajaj BK, Puri V, Tayal G. *Intermittent Clobazam In Febrile Seizures: An Indian Experience*. *Journal of Pediatric Neurology* 2005;3:19-23.

21- 10- Gupta S. *Febrile Seizures: An Overview And Use Of Clobazam As Intermittent Therapy*. *Pediatric Today* 2002;5:244-249.

22- Knudsen FU. Int intelligence ermittent prophylaxis with benzodiazepines-clinical trials. *Acta Neurol Scand* 1991;Suppl 1358:12-13.

23-11 . Cmfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. *Prevention Of Recurrent Febrile Seizures*. *J Pediatr* 1995;126:929-30.

24-12 Bebin EM. *Additional Modalities For Treating Acute In Children*; Overview. *Journal of Child Neurology* 1998;13:23-26.

25- Tondi M, Carboni F, Deriu A, Manca S, Mastropaolo C. *Intermitent Therapy With Clobazam For Simple Febrile Seizures(Letter)*. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:830-831.

26- Daugbjerg D, Brems M, Mai J, Ankerhus J, Kudsen FU. Intermittent prophylaxis in febrile convulsions: diazepam or valproic acid? *Acta Neurol Scand* 1990;82:17-20.

27- Guerreiro MM, Costa M, Bellomo MA, Sabino SH, Silva EA. *Profilaxia Intermitente Na Convulsão Febril Com Diazepam Via Oral*. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:163-167.

28-Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. *A Controlled Trial Of Diazepam Administered During Febrile Illnesses To Prevent Recurrence Of Febrile Seizures*. *N Engl J Med* 1993;329:79-84.