الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة فعالية ليفيتراسيتام في علاج الاختلاجات المُعمّمة الأساسيّة عند الأطفال

Study of the efficiency of Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized seizures in children

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

بإشراف الأستاذ الدكتور

سمير بقلة

برئاسة الأستاذ الدكتور

سمير سرور

إعداد الدكتور

علاء يوسف حبيب

٢٠١٤ ــ ٢٠١٥

كلمة شكر

وتمر السنوات الخمس.....

سفينةً هادئةً تخترق بحراً من العلم والعمل لتقف في نهاية المشوار في الموانئ الحبيبة.

الشكر كل الشكر لمن علموني وأعطوني في هذا المكان المقدس.

خالص التقدير والاحترام لأساتذتنا الأفاضل الذين كانوا أوفياء لرسالتهم في نشر العلم

وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور سمير بقلة الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وكان بمثابة الأب والمعلم الفاضل، له مني كل التقدير والامتنان والعرفان.

والأستاذ الدكتور محمد بشار اسكندر الذي لم يبخل علينا يوماً بالنصيحة والعلم.

والأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر صاحبة القلب المعطاء لتفضلهم بالمشاركة في لجنة التحكيم على هذه الرسالة لهم مني خالص الامتنان والتقدير.

شكراً لكل الكادر التدريسي والطبي والعاملين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الإهداء

إلـــــــــــــــــــى

من كنا ثمرة حبهما العظيم

من غرسا فينا حب العلم وعمل الخير والعطاء

من عارك قسوة الحياة بقوة وعزيمة وشرف............أبي

الإنسانة الرقيقة والملاك الحنون دوماً..............أمي

إلـــــــــــــــــــى

من جمعني معهم ذكريات الطفولة وشاركوني ببراءة ابتساماتي وآهاتي...أخوتي (ميسا- ميس- أديب- رنا)

إلـــــــــــــــــــى

من تعاهدت معها على إكمال مشوار العمر بحب وسلمتها قلبي طوعاً...زوجتي ورفيقة دربي (ميس)

إلـــــــــــــــــــى

شعاع الأمل الذي أنار بيتنا، والطير الصغير في عشنا الدافئ..........طفلي (غدير الغالي)

إلـــــــــــــــــــى

أصدقائي وزملائي

إلـــــــــــــــــــى

وطني سورية

علاء

مخطط البحث :

i. القسم النظري:

رقم الصفحة

الإختصارات..... ٨

مقدمة نظرية..... ١٠

لمحة عامة، تعاريف..... ١٠

الفيزيولوجيا المرضية..... ١١

تصنيف النوب ١١

التشخيص..... ١٤

القصة المرضية ١٤

الفحص السريري ١٤

الدراسة المخبرية ١٤

التصوير الشعاعي العصبي ١٤

تخطيط كهربائية الدماغ ١٥

تدبير النوب بشكل عام ١٦

الأدوية ١٦

تنبيه العصب المبهم ١٧

الجراحة.....١٨

الحمية المولدة للكيتون.....١٨

الصروع المعممة الأساسية.....١٩

أنماط النوب في (IGEs)..... ..... ٢٠

نوب الغياب النموذجي.....٢٠

نوب الرمع العضلي.....٢١

النوب المقوية الرمعية المعممة.....٢١

تصنيف المتلازمات الصرعية في (IGEs).....٢٢
صرع الرمع العضلي السليم في الطفولة.....٢٣
صرع الغياب الطفلي.....٢٤
صرع الغياب الشبابي.....٢٤
صرع الرمع العضلي الشبابي.....٢٥
الصرع مع غياب و رمع عضلي.....٢٦
الصرع الأساسي مع نوب مقوية رمعية معممة عند الاستيقاظ.....٢٦
معالجة الصروع المعممة الأساسية.....٢٧
الليفيتراسيتام.....٣٠
لمحة نظرية.....٣٠
الاستطبابات ٣٠
الحركية الدوائية.....٣١
آلية التأثير.....٣٢
التفاعلات الدوائية.....٣٣
الجرعة.....٣٣
الإعطاء الوريدي.....٣٣
فرط الجرعة.....٣٤
مضادات الاستطباب.....٣٤
التأثيرات الجانبية.....٣٤
العلاقة مع وزن الجسم.....٣٥
i. القسم العملي :
الهدف من الدراسة ٤١
مكان ومدة الدراسة ٤١
عدد العينة ٤١

طريقة الدراسة والإجراء ٤١
استمارة خاصة بالمرضى.....٤٣
النتائج :
توزع الحالات حسب الجنس ٤٥
العمر عند بدء النوب..... ٤٦
توزع الحالات حسب القصة العائلية..... ٤٧
توزع الحالات حسب شكل النوب..... ٤٨
توزع الحالات حسب الشكل التخطيطي..... ٤٩
توزع الحالات حسب عدد النوب..... ٥٠
الاستجابة على العلاج بالليفيتراسيتام حسب الجرعة..... ٥١
العلاقة بين الاستجابة للدواء وشكل النوب..... ٥٣
العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب....٥٤
العلاقة بين الاستجابة للدواء و تواتر النوب ٥٦
العلاقة بين الاستجابة و جرعة الدواء المطبق حسب تواتر النوب....٥٧
العلاقة بين الاستجابة للعلاج و سن بدء النوب..... ٥٩
العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب عمر البدء.....٦٠
الآثار الجانبية.....٦٢
المناقشة والمقارنة : ٦٤
الخلاصة.....٧١
التوصيات :.....٧٢
المراجع :..... ٧٣

الاختصارات حسب ورودها في البحث :

GABA	حمض الغاما أمينو بوتيريك
ICES	Interational Classification of Epileptic Seizures
ILAE	Interational League Against Epilepsy
JME	Juvenile Myoclonic Epilepsy
MRI	Magnetic Resonance Imaging
CT	Computed Tomography
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
SPECT	Single photon Emission Computed Tomograhy
PET	Positron Emission Tomography
EEG	Electroencephalography
AEDs	Anti Epileptic Drugs
IGEs	Idiopathic Generalized Epilepsies
TA	Typical Absence Seizure
CAE	Childhood Absence Epilepsy
JAE	Juvenile Absence Epilepsy
GTCS	Generalized Tonic Clonic Seizure
MS	Myoclonic Seizure
MAE	Myoclonic Absence Epilepsy
LEV	Levetiracetam

Food And Drug Adminstration	**FDA**
European Medicine Agency	**EMEA**
Synaptic Vesicle Protein A2	**SVA2**

مقدمة نظرية:

لمحة عامة، تعاريف definitions :

النوبة (seizure) هي اضطراب عصبي شائع عند الأطفال يحدث بنسبة ٣-٥%، بينما الصرع (epilepsy) يحدث عند ٠،٥-١ % ويبدأ في الطفولة في حوالي ٦٠% من الحالات {1}.

تُعرّف النوبة (seizure) بأنها اضطراب لاإرادي نوبي في وظيفة الدماغ يحدث فيها انفراغ كهربي شاذ مفرط التزامن لمجموعة من عصبونات الدماغ، قد يتظاهر بتدني مستوى الوعي أو فقدانه أو نشاط حركي شاذ أو اضطرابات سلوكية أو حسية أو سوء وظيفة ذاتية (Fisher et al. 2005) ، وعادةً ما يستمر ثواني إلى دقائق، ويكون مُحدّداً لذاته، أمّا الاختلاج (convulsion) فهو مُصطلح يُستخدم سريرياً ليُشير إلى التظاهرات الحركية للفعالية الكهربائية الشاذة، ويُشكل حوالي ٦٠% من حالات النوب {2} .

لا تُشكل النوب تشخيصاً بحد ذاتها، لكنّها قد تكون عرضاً لمرض مستبطن بالجملة العصبية المركزية كأذيات الرأس، أورام الدماغ، سوء تطور الدماغ، أسباب جينية، أو حمى، ولا تُكشف الأسباب عند أكثر من نصف المرضى (Pandolfo 2011)، والنوب تحتاج عادةً لاستقصاءات شاملة وخطة معالجة، وتقريباً نصف الأشخاص الذين يتطوّر لديهم نوبة واحدة دون سبب واضح سيطوّرون عادةً نوبة أخرى خلال ٦ أشهر، أما في حال حدوث نوبتين فإنّ النسبة تصل حتّى ٨٠% .

أحياناً يُستخدم مُصطلحا النوبة seizure و الاختلاج convulsion بشكل خاطئ كبديل عن مصطلح الصرع epilepsy الذي يُعرّف كحالة condition عصبية مُزمنة التي يكون فيها الشخص مُهيّء لحدوث نوبات معاودة غير مُحرّضة، وعمليّاً يُوضع تشخيص الصرع غالباً بعد حدوث نوبتين غير مُحرّضتين منفصلتين عند المريض خلال فترة ١٨ شهر..{3}. فالصرع ليس تشخيصاً بالاستبعاد، وهو أحد الاضطرابات العصبية الثلاث الأكثر شيوعاً في الطفولة (مع الصداع و اضطرابات التعلم المدرسي).

الفِيزيولوجيا المَرَضِيَّة Pathophysiology:

الفعالية الكهربائية الدماغية الطبيعية تكون غير مُتزامنة فالنوب لا تحصل بشكل عفوي في الحالات الطبيعية وذلك بسبب الآليات التي تُحافظ على ثبات غشاء العصبونات، وتمنع الانتقال السريع للانفراغات المُتزامنة التي تُشكل بداية النوب .

رغم أنّ الأليات الدقيقة لتطور النوب غير معروفة تماماً، لكن يبدو أنّ هناك عوامل فيزيولوجية عديدة هي المسؤولة عن تطورها، فهي إمّا تحصل بسبب زيادة الاستثارة بالخلايا العصبية أو نقص التثبيط فيها، أو بالمُشاركة بينهما {4}.

ولبدء النوبة لابُدّ من وجود مجموعة من العصبونات القادرة على توليد تفريغ كهربائي قوي انفجاري (burst discharge)، إضافةً إلى وجود الجهاز المثبط لل (GABA) (حمض الغاما أمينو بوتيريك)، حيث يُشكل ال GABA المُثبط الكيميائي الرئيسي في الدماغ، حيث يقوم بفتح أقنية الكلور في العُصبونات المُثارة وبذلك يُنقص الشحن الداخلي ويمنع إثارة الخلية العصبية مُجدداً، (وأغلبية الأدوية المُضادة للصرع تعمل على نفس آليّة ال GABA في فتح أقنية الكلور أو إطالة مُدّة بقاء هذه الأقنية مفتوحة) {4} .

وتقترح الأدلّة أنّ الحموض الأمينية التي تعمل كنواقل عصبية منبّهة (الأسبارتات، الغلوتامات) قد يكون لها دور في إحداث الاستثارة العصبونية اللازمة عن طريق فتح أقنية الصوديوم و البوتاسيوم والكالسيوم في غشاء العصبونات، فبعض الأشكال الموروثة للصرع لها ميل للتّفعيل المُفرط لمستقبلات الغلوتامات مما يؤدي إلى إنقاص عتبة الإثارة {5} .

تصنيف النوب classification:

النوبات قد تنشأ من جزء من الدماغ فتدعى جزئية (partial)، أو من كامل الدماغ عند البدء فتدعى معممّة بدئية (primary generalized)، وأمّا تلك التي تنشأ من جزء ثابت من الدماغ و تتطور لتشمل كامل الدماغ فتدعى مُعممّة ثانوية (secondary generalized).

يكون الوعي في بعض النوب الجزئية مُضطرباً فتدعى معقدة (complex)، بينما يكون في البعض الآخر مُحافظ عليه وتدعى بسيطة (simple).

لقد وُضع أول اقتراح للتصنيف العالمي للنوب الصرعية (ICES) (International Classification of Epileptic Seizures) من قبل Gastaut عام ١٩٦٩ وذلك لصالح الوكالة العالمية لمُعالجة الصرع International League Against Epilepsy (ILAE) ، بعدها تمّ تعديل هذا التصنيف البدئي عام ١٩٨١، وتلاه التصنيف المُعدّل عام ١٩٨٩ {6} ، حيث تمّ تصنيف النوب إلى :

١- جزئية :

1- بسيطة (الوعي سليم) :

- مع أعراض حركية .
- مع أعراض حسية .
- مع أعراض حواسية.
- مع أعراض ذاتية .
- مع أعراض نفسية.

2- معقدة (الوعي مضطرب) :

- جزئية بسيطة يليها تأثر الوعي .
- تأثر الوعي منذ البدء.
- جزئية تتطور إلى نوب مُعمّمة ثانوية.

٢- مُعمّمة :

- الغيبوبة (وصفية – غير وصفية).
- نوب مقوية رمعية معممة.
- نوب مقوية .
- نوب رمعية.
- نوب الرمع عضلي .
- نوب وانية .

٣- غير مصنفة.

كما صُنفت النوب من حيث الأسباب إلى {6}:

١- أساسية (Idiopathic): والتي تحدث بدون آفات دماغية مستبطنة، و بدون علامات، أو أعراض عصبية، ويُفترض أن يكون لها أساس وراثي، وعادةً ما تكون مرتبطة بالعمر (age-dependent).

مصطلح أساسي ليس مرادف لمصطلح حميد (benign)، فهناك صُروع أساسية لها إنذار سيء وتستمر مدى الحياة مثال صرع الرمع العضلي الشبابي JME ، وبالعكس هناك صروع عَرضية (symptomatic) قد لا تحتاج للمعالجة في حال عدم تكرار النوب، كما أنّهُ ليس كل الحالات الوراثية تكون أساسية، مثال الصرع الرمع العضلي المترقي.

٢- عَرضية (Symptomatic): تكون عادةً نتيجة لاضطراب أو آفة عصبية مُحدّدة قابلة للكشف والتمييز (تشوهات- آفات استقلابية -.....).

٣- مجهولة السبب (Cryptogenic) ، أو عرضية مُحتملة (probably symptomatic) : وهذه في الحالات التي يُعتقد أنّها عَرضية، بسبب وجود شذوذات بالفحص السريري أو وجود تأخر تطور روحي أو حركي مرافق للنوب، لكن لم تُكتشف الأسباب المرضية لها بالوسائل المتوفرة.

إنّ عدد الحالات المصنّفة ك cryptogenic يتناقص حالياً لصالح العرضية وذلك بسبب الاستخدام المتزايد للوسائل التشخيصية الشعاعية كالمرنان والوسائل الاستقصائية الأخرى الأكثر نوعيةً.

مُحرّضات النوب الشائعة: التنبيه الضوئي- فرط التهوية- الحرمان من النوم- الانفعال- الضغط النفسي- فرط الحرارة- النوم بحد ذاته -..... وهناك التنبيه بفرط التهوية الذي يُحرض نوب الغياب أو نوب الشرود.

التشخيص diagnosis:

إنّ الخطوة الأولى لوضع التشخيص الدقيق هو إثبات أنّ هذا الحدث الانتيابي هو فعلاً نوبة لهذا يعتمد التشخيص على :

١- القصة المرضية: تشخيص النوب غالباً ما يوضع اعتماداً على القصة المرضية، والتي يجب التركيز فيها على: الحدث الذي يسبق مُباشرةً بدء النوبة بالإضافة إلى الوصف الدقيق للنوبة الفعلية، والسؤال عن: أول نوبة، النوب الأكثر تكراراً، العوامل المحرضة، كل أنماط النوب، وجود أعراض بادرية (نسمة)، الأعراض البدئية والتطور، وأحياناً يكون الحصول على بعض المعلومات صعباً، لذلك من المُفيد الحصول على مُشاهدات متعددة {7}.

٢- الفحص السريري: ضروري في وضع تشخيص الصرع، ويجب إجراء فحص جسدي وعصبي كامل للطفل، حيث أنّ الفحص السريري يوجه في حال شذوذه بمشاركة القصة المرضية إلى الاضطراب المتهم بحيث يقترح وجود خمج، داء جهازي، ورم دماغي.....، وعملياً علامات التهاب السحايا يجب أن تُستقصى عند أي مريض تطور لديه نوبة.

٣- الدراسة المخبرية: التي قد تُظهر وجود شذوذات استقلابية أو إنتانية مُستبطنة، والتي قد تُفسر البدء الحاد للنوبة مثل نقص السكر– نقص الكلس– اضطرابات الصوديوم.....{8} .

ويجب لفت النظر أنّه بشكل شائع يحدث حُماض لَبني خفيف بعد النوب المُعمّمة بسبب نقص البيكربونات و اضطراب الاستقلاب.

٤- التصوير الشعاعي العصبي neuroimaging: يجب أن يُنجز دائماً عند المرضى مع بدء حاد للنوب الاختلاجية مع وجود استثناءات نادرة (Bastos 2002).

التصوير الشعاعي له دور هام في {9} :

• تحديد الأسباب المرضية المُستبطنة مثل الأورام، التشوهات الوعائية، الآفات البنيوية المرضية التي تتطلب تدبيراً خاصاً.

• يساعد في وضع التشخيص المُتلازمي syndromic diagnosis، والآليّات المرضية، وفي وضع الإنذار الدقيق للحالة .

يُعتبر المرنانMRI (Magnetic Resonance Imaging) الاستقصاء الأفضل وهو أفضل من الطبقي المحوري CT (Computed Tomogaphy) من حيث الحساسية، والدقة في كشف الآفات الصغيرة، وحتى عندما يُظهر الطبقي آفات مولدة للصرع فإنّ المرنان يُضيف معلومات جديدة أدق .

يُستطب الرنين المغناطيسي بشكل خاص عند المرضى في حال وُجود واحد أو أكثر ممّايلي {10}:

- ❖ بدء النوب في أي عمر مع دليل على بداية بُؤرية بالقصة أو EEG.
- ❖ بدء النوب المُعمّمة في السنة الأولى أو الكهولة.
- ❖ دليل على وجود عيب بؤري أو وجود شُذوذات بالفحص السريري العصبي.
- ❖ صُعوبة الحصول على ضبط جيد للنوب مع الأدوية المضادة للصرع الخط الأول.
- ❖ فقدان الضبط للنوب رغم المعالجة بالأدوية، أو تغيّر نموذج النوب.

بينما الطبقي المحوري يُحتفظ به للحالات الاسعافية الحادة (رض، نزوف)، أو الحالات التي لا يمكن إجراء المرنان فيها بسبب حالة المريض، أو بسبب عدم توفره.

هناك أيضاً التصوير العصبي الوظيفي: (MRS, FMRI, SPECT, PET) الذي يُستخدم في الممارسة العملية في حالات خاصة في الوقت الذي يكون فيه الرنين المغناطيسي طبيعياً (شك اضطرابات استقلابية، تقييم الصرع الصدغي، .....).

٥- تخطيط كهربائية الدماغ (EEG) electroencephalography: {11}

هو إجراء غير مؤذي على الإطلاق، ورخيص نسبياً، وهو من أكثر الاستقصاءات أهميةً في تشخيص وتدبير النوب الصرعية، فهو مفيد للأسباب التالية:

• يفيد في تمييز النوب المُعمّمة والبؤرية، والتي يكون تفريقها صعباً في بعض الأحيان بدون EEG.

• هو الاستقصاء الوحيد الذي يُسجل ويُقيّم الانفراغات الانتيابية المُسببة للنوب.

• قد يُحدد البؤرة المُحرضة لبدء النوبة حسب التوضع.

• قد يُظهر موجودات مميزة تُعتبر مشخصة لمتلازمات صرعية معينة، مثل صرع الغياب.

• قد يُثبت وجود نوب غير اختلاجية متكررة، أو مستمرة عند مريض يعاني سابقاً من الاختلاجات.

• هو استقصاء مهم في اختلاجات الوليد.

لكنّ التشخيص يبقى سريرياً بشكل أساسي لأنّ أكثر من ٤٠% من ال (EEGs) المُجرى لأشخاص مصابين بالنوب قد تكون طبيعياً.

تدبير النوب بشكل عام:

هدف المعالجة هو الحصول على وظيفة دماغية طبيعية بالحد المقبول، وهناك عدة وسائل للتدبير:

١- الأدوية Drugs:

وهي الركازة الأساسية للمعالجة الصرعية، ومعظم المُعالجين العصبيين يبدؤون المعالجة الدوائية بعد نوبتين غير مُحرضتين ماعدا في بعض الحالات الخاصة كما في وجود شذوذات عصبية (صرع عَرضي) بعد النوبة الأولى، أو في حالة اختلاجات أخرى مُتوقعة.

دوماً نُعالج صرع الغياب و JME عند التشخيص مباشرة ليس فقط بسبب احتمال تكرار النوب، بل أيضاً لأنّ الغياب غير المعالج يُسبب مشاكل تعليميّة وإدراكية.

إنّ عدد الأدوية المتوفرة كمضادات للصرع (AEDs) قد تضاعف في السنوات الأخيرة، وحالياً هناك مجموعة من العوامل التي تتداخل في اختيار الدواء حسب الاستطبابات والتأثيرات الجانبية.

مبدأ المعالجة الدوائية {12}:

عادةً ما نَبدأ بدواء مفرد monotherapy، ومعظم الأطفال يُحققون ضبطاً تاماً مع المعالجة وحيدة الدواء عندما يُستخدم الدواء المناسب لنمط النوب وبالجرعات الصحيحة.

في حال عدم تحقق الضبط الجيد للنوب فإنّ معظم المُعالجين يزيدون جرعة الدواء المُفرد تدريجياً حتى تتوقف النوب، أو حتى تُصبح التأثيرات الجانبية للدواء غير قابلة للاحتمال ، عندها يُضاف دواء ثاني مع تخفيض الدواء الأول وإيقافه.

المعالجة الدوائية المتعددة لها العديد من المشاكل بسبب:

- التنافس بين الأدوية على البروتين الرابط.
- أحد الأدوية قد يزيد معدل وطرق تقويض الدواء الآخر، أو يُنقصه.
- قد يكون للأدوية معاً تأثير سُمي تراكمي.
- المُطاوعة للمريض تُصبح أكثر صعوبة.

مخاطر المعالجة الدوائية بالأدوية المضادة الصرع (AEDs):

- تأثيرات نفسية اجتماعية لتناول الدواء.
- ارتكاسات أرجية.
- ارتكاسات ذاتية التحسس Idiosyncratic .
- تأثيرات جانبية للدواء سمية بالإعطاء المزمن (مرتبطة بالجرعة).

٢- تنبيه العصب المُبهم Vagus nerve stimulation:

معالجة جديدة متوفرة حالياً في معالجة النوب الجزئية.

٣- **الجراحة** Surgery {13}:

وهي الخيار المُستخدم في الحالات المُعنّدة عند فشل المُعالجات الأخرى، والجراحة الأكثر شيوعاً هي الاستئصال الجراحي للمنطقة المولدة للصرع، مثل صرع الفص الصدغي.

٤- **الحمية المولدة للكيتون** Ketogenic diet: {14}

تُستخدم في الصروع المُعنّدة بالتشارك مع المُعالجات التقليدية، وهي حمية فقيرة جداً بالسكريات عالية الدسم مع بروتين كافي، والتي تُحاكي التبدلات الكيميائية الحيوية التي تُحدث فرط الكيتون في حالات المَخمَصة.

الصُروع المُعمّمة الأساسية

(IGEs) Idiopathic Generalized Epilepsies

تعريف:

تُشكل تقريباً حوالي ٢٠% من حالات الصرع، وهي مجموعة من الاضطرابات الصرعية التي يُعتقد بقوة أنّ لها أساس وراثي مُستبطن {15}، والتي تُصيب من نواحي أخرى أشخاصاً طبيعيين من كلا الجنسين، ومن كافة السلالات والعروق، وليس لديهم شذوذات بُنيوية دماغية أو استقلابية مع ذكاء طبيعي، وفحص عصبي سريري طبيعي وتطور طبيعي، مع تصوير شعاعي سوي {16}، وغالباً يكون لديهم قصة عائلية لصرع.

وهي تميل لأن تتظاهر بين أوائل الطفولة والمراهقة، على الرغم أنّ من الممكن تشخيصها لاحقاً، مع ميل خفيف لإصابة الذكور.

وبالرغم أنّ هذه الصروع مُحدّدة وراثياً، فإنّها لا تنتقل بصورة يُمكن التنبؤ بها مثل الأمراض الوراثية كالناعور أو الداء الليفي الكيسي مثلاً، فإذا كان لأحد الأبوين قصة صرع أساسي فإنّ خطر تطوّر صرع عند أحد الأبناء يتراوح بين ٤-٦%، مُقارنة بخطر الصرع عند طفل من أبوين سليمين (٠،٣-٠،٥%) ، أما في حال إصابة كلا الأبوين فالنسبة تصل حتى ١٢-٢٠% .

تُعرّف الصروع المُعمّمة الأساسية حسب التصنيف العالمي ل (ILAE) {17} بأنها أشكال من الصُروع المُعمّمة والتي يكون فيها جميع النوب معمّمة بدئية، مع تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات مُعمّمة ثُنائية الجانب مُتزامنة مُتناظرة، والمرضى عادةَ لديهم حالة بين النوب طبيعية بدون علامات عصبية أو شُعاعية مرضية، على العُموم EEG أثناء النوب يُظهر فعالية خلفية سوية مع انفراغات مُعمّمة مثل spikes- polyspikes- spikewave- polyspike waves ≤ ٣ هرتز.

أنماط النوب في (IGEs) {18}:

مرضى (IGEs) لديهم واحد أو أكثر من الأنماط الاختلاجية الثلاث التالية وذلك حسب التصنيف العالمي ل (ILAE) : غياب نموذجي- رمع عضلي- مقوي رمعي مُعمّم، قد يكون نمط منها هو الوحيد أو المُسيطر عند المريض:

١- نوب الغياب النموذجي Typical Absence seizures (TA) {19}:

هي نوب صرعية مُعمّمة وجيزة، تتميز سريرياً باضطراب وعي مؤقت على شكل حملقة للفراغ مع توقف عن الفعالية، والتي تحدث بدون مُنذر، مع بدء و نهاية مفاجئة، وبدون أعراض بعد النوبة، عادةً ما تستمر النوبة بين ٣-٣٠ ثانية مع عودة سريعة للوعي بعدها.

EEG يُظهر انفراغات على شكل spike slow wave بتواتر ٢،٥- ٤،٥ هرتز والتي تتوقف بشكل مفاجئ بدون بطء نظم أو تسطح تالي.

اضطراب الوعي في هذا النمط يتراوح من خفيف إلى شديد، وقد يحدث بشكل معزول أو يترافق في معظم الحالات مع فعالية حركية تتضمن :

- مركب رمعي على شكل نفضات خفيفة بالأجفان، الحواجب، أو الفم.
- مركب واني يُسبب سقوط الرأس، ارتخاء القبضة، ونادراً ما يسقط المريض أرضاً.
- مركب مقوي على شكل دوران للرأس والعينين للخلف مع تقوس بالجذع.
- حركات التلقائية (الذاتية) automatism وهي حركات متكررة نمطية مثل مص الشفة، البلع، المشي، خلع الملابس،.....

المرضى قد يُظهرون واحد أو أكثر من هذه المركبات في النوبة، وقد تختلف من نوبة لأخرى.

نوب الغياب قد تحدث بشكل عفوي، أو تتحرض بفرط التهوية أو بمحرضات أخرى مثل التنبيه الضوئي، القراءة، أو حتى التفكير.
وهذه النوب قد تكون النمط الوحيد أو المُسيطر عند بعض المرضى كما هو الحال في صرع الغياب الطفلي (CAE) أو صرع الغياب الشبابي (JAE)، أو قد تتواجد مع نوب مُعمّمة مقوية رمعية مثل (GTCS)، أو مع نفضات رمع عضلي كما في صرع الرمع العضلي الشبابي (JME).

هناك نوب الغياب اللانموذجية والتي عادةً ما تحصل في صروع الأطفال العَرضية أو مجهولة السبب المترافقة مع صعوبات التعلم، و تتميز عن النوب النموذجية بأنها تترافق مع تغيرات عميقة في مقوية الجسم (وانية أو مقوية) ، كما أنّ فقدان الوعي وعودته تكون متدرجة أكثر منها فجائية، وهناك تبدل بالوظيفة العقلية مع حوادث حركية أكثر تكراراً.

EEG يتضمن slow spike and slow waves بتواتر ٢-٢،٥ هرتز.

٢- نوب الرمع العضلي Myoclonic seizures (MS) :

وهي حركات نفضية رمعية وجيزة تشبه الصدمة مفردة أو مُتكررة غير نظمية مع تفاوت بالشدّة ، والقوة، والسّعة. شدتها تختلف من خفيفة مع حركات غير واضحة والتي تصيب مجموعة من العضلات، إلى حركات عنيفة بالأطراف والجذع والتي قد تجعل المريض يقذف الأشياء أو حتى يسقط أرضاً، وهي تُصيب بشكل سائد الأجفان وعضلات الوجه والعنق والأطراف العلوية أكثر من السفلية.

نوب الرمع العضلي في IGE عادةً ما تحدث في الصحو مع ميلها للحدوث في ساعات الصباح، الوعي في حالات ال MS الصافية (pure) يكون غير مُضطرب والمريض مُدرك لما حوله.

العوامل المُؤهبة تتضمن الحرمان من النوم، التعب، الجهد، وأحياناً التنبيه الضوئي.

EEG يتميز بوجود انفراغات انفجارية مُعمّمة على شكل polyspikes\ polyspike waves مع سيطرة أمامية .

٣- النوب المقوية الرمعية المُعمّمة Generalized tonic clonic seizures (GTCS):

وهي الشكل الأكثر شيوعاً وشِدّةً بين النوب، وتكون في الصروع المُعمّمة الأساسية بدئية عكس نوب GTCS الثانوية في الصروع الجزئية، والتي قد تُسبق بأعراض شخصية (النسمة aura) والتي تُشير دوماً إلى البدء البؤري .

نموذجياً يبدأ مع طور مُقوي مترافق مع فقدان وعي، يحصل فيه تقلصات مقوية في كامل عضلات الجسم مع تطور زرقة عند المريض، يتلوه طور رمعي بحدوث تقلصات رمعية نظمية مُتناوبة مع استرخاء كامل عضلات الجسم، ومن الشائع حدوث عَض اللسان وانفلات المصرات.

قد تحدث GTCS بشكل معزول أو بالمشاركة مع MS أوTA، وقد تكون النوبة التي يُبلّغ عنها هي الأولى، أو قد تسبق بنوب أخرى غير مُشخّصة (MS - TA).

EEG يُظهر انفراغات مُعمّمة polyspikes أوspikeswaves مع نظم قاعدي طبيعي.

تصنيف المتلازمات الصرعية في The classification (IGEs):

يُعتبر تصنيف ال (IGEs) من أكثر المواضيع أهميةً وإثارةً للجدل، على أيّة حال هناك مَدرستان مع آراء مُختلفة بينهما {20}:

الأولى تقول أنّ IGE هو مرض واحد، بينما الأخرى تعتقد أنّ IGE يشمل مجموعة واسعة متعدّدة من المتلازمات البارزة الواضحة.

ليس كل الاضطرابات الصرعية يمكن توصيفها كمتلازمة، فالمتلازمة تُعرّف كمجموعة من الأعراض والعلامات التي تحصل بشكل متوافق معاً، والعديد من متلازمات (IGEs) قد تمّ تصنيفها، بينما لم يتم تمييز بعضها الأخر، هذه المتلازمات عادةً ما تملك ملامحاً تخطيطيةً و سريريةً مميزةً وإنذاراً خاصاً بها، البعض يكون مدى الحياة، بينما البعض الآخر مُرتبط بالعمر. على أيّة حال فالتشخيص المُتلازمي الدقيق قد لا يكون مُمكناً من المُشاهدات الأولى للمريض، وعدد من مرضى ال IGEs قد يكون من الصعب تصنيفهم ضمن متلازمات لعدة أسباب :

١- بعض المرضى قد يُظهرون ملامح سريرية مُوضعة أو بُؤرية أثناء النوبة على الرُغم أنّ تظاهرات النوب نموذجياً تكون ثنائية الجانب ومُعممّة، لكنّ عدم التناظر قد يحدث، وهذا لوحده يجب ألّا يقترح تشخيص الصرع الجزئي {21} .

٢- إنّ موجودات ال EEG تكون مُميزة بالحالات النموذجية، وتتألف من انفراغات صرعية الشكل مُعمّمة مع فعالية قاعدية سوية، لكن يوجد على

الأقل ٤٠% من مرضى الIGEs لديهم بين النوب انفراغات بؤرية أو متعددة البؤر أو عدم تناسق (مع أو بدون انفراغات مُعمّمة) {22}.

يتم التصنيف اعتماداً على سن البدء، نمط النوب، موجودات ال EEG. ويتضمن حسب تصنيف ILAE {23}:

١- صرع الرَمع العضلي السليم في الطفولة .
٢- صرع الغياب الطفلي .
٣- صرع الغياب الشبابي .
٤- صرع الرمع العضلي الشبابي .
٥- صرع الغياب الرمع العضلي .
٦- الصرع الأساسي مع اختلاجات مقوية رمعية مُعمّمة صباحية.

سنعطي لمحة سريعة عن المتلازمات الصرعية المُصنّفة في IGEs :

١- صرع الرمع العضلي السليم في الطفولة Benign myoclonic epilepsy in infancy: {24}

شكل نادر من الصرع المُعمّم الأساسي قد يكون مُحدّداً وراثياً مع بدء بين عمر ٦ أشهر-٢سنة ، وتقريباً إصابة الذكور ضعفي إصابة الإناث، الرمع العضلي هو نمط النوب الوحيد في هذه المتلازمة، والتي ُتصيب بشكل رئيسي الرأس، كرة العين، والأطراف العلوية.

يتظاهر سريرياً على شكل إيماء بالرأس، ونادراً عطف أو بسط بالجسم والأطراف، نفضات الرمع العضلي تكون وجيزة، وحيدة أو متكررة على شكل عناقيد clusters، تحصل عند طفل يقظ، وتزداد بالنعاس وأحياناً بالتنبيه اللّمسي أو الصوتي .

تكون جميع الفحوصات والإجراءات المُجراة طبيعية عدا EEG الذي يُظهر أثناء النوب انفراغات مُعمّمة spike wave\ polyspikes waves ، بينما بين النوب يكون التخطيط طبيعياً .

يكون التطور الروحي الحركي عند المريض طبيعياً، مع احتمال تطور نوب GTCS لاحقاً بنسبة ١٠-٢٠%، وهو يحتاج لمعالجة، الهوادة عادةً بعد ٦ أشهر- ٥ سنوات من البدء بالمعالجة .

٢- صرع الغياب الطفلي Childhood Absence Epilepsy (CAE):

(الداء الصغير) {26}{25}

صرع مُعمّم أساسي مُحدّد وراثياً مع قصة عائلية في ثُلث الحالات، ثُلثي المصابين من الإناث مع سن بدء بين ٢-١٠ سنوات (الذروة بين ٥-٦ سنوات).

يتظاهر بنوب غياب نموذجية (TA) والتي تكون شديدة ومتكررة (عشرات إلى مئات المرات يومياً)، مع بدء ونهاية مفاجئة، تتراوح المدة وسطياً بين ٤-٢٠ ثانية، وتترافق مع اضطراب وعي على شكل حملقة مع توقف عن الفعالية والكلام، النسمة وحالة ما بعد الاختلاج لا تحصل أبداً، السلوك التلقائي يحصل عند ثُلثي المرضى، كما قد تتطور نوب GTCS في ثُلث الحالات، وقد تترافق النوبة مع نوب مُصاحبة (رمع عضلي، رمعية، مقوية، وانية، ذاتية).

EEG يُظهر نُظم قاعدي طبيعي مع وجود نموذج مُميز من انفراغات عالية السعة spike slow waves بتواتر٣هرتز، وإنّ فرط التهوية يُثير الانفراغات عند أكثر من ٩٠% من الحالات.

٣- صرع الغياب الشبابي Juvenile Absence Epilepsy (JAE) :{27}

يتميز عن صرع الغياب الطفلي بسن البدء (٩-١٣ سنة)، وهو أقل شيوعاً منه، إصابة الجنسين متساوية، ويتظاهر سريرياً على شكل نوب غياب بتواتر أقل (١-١٠ مرات يومياً) مُشابهة لنوب الغياب الطفلي لكن أخف منها، مُعظم المصابين (٨٠%) يُطورون نوب GTCS ، بينما خُمس المرضى يحدث لديهم نوب رمع عضلي والتي تبدأ بعد نوب الغياب، هنا مدة الغياب تكون أطول وتتراوح بين ٤-٣٠ ثانية وقد تطول أكثر من ذلك، وقد تتطور إلى حالة صرعية .

EEG يُظهر وجود انفراغات على شكل spike wave أو polyspike waves بتواتر ٣-٤ هرتز معممة، هناك حساسية ضوئية عند ٨% من المصابين. العوامل

المُثيرة هنا هي الحرمان من النوم، الجهد، الأضواء، والتعب. يصعب أحياناً تمييز هذه المتلازمة عن JME.

الاضطراب يستمر مدى الحياة رغم أنّ ضبط النوب على المعالجة الدوائية يحصل في ٦٠-٧٠% من الحالات.

٤- صرع الرمع العضلي الشبابي Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) :

(داء جانز JANZ Disease){29}{28}

أحد أهم متلازمات (IGEs) المُحدّدة وراثياً (من المُحتمل أن تكون بخلّة جسمية قاهرة) (Wheless and Kim,2002)، تُشكل حوالي ١٠% من كل حالات الصروع، العمر الوسطي للحدوث ١٢-١٨ سنة، وكلا الجنسين يُصابان بشكل متساوي.

يتظاهر JME بثالوث: نفضات رمع العضلي - GTCS - غياب نموذجي وتتميز ببدء مُرتبط بالعمر، حيث العمر الوسطي لبدء نوب الغياب بين ٧-١٣سنة، نوب الرمع العضلي بين ١٢-١٨ سنة، نوب GTCS بين ١٣-٢٠ سنة.

نوب الرمع العضلي تكون قصيرة المدة تستمر ثواني، ثنائية الجانب، لكنّها ليست دوماً مُتناظرة ، تحدث غالباً في الصباح بعد الاستيقاظ على شكل نفضات عاطفة بالذراعين وأحياناً تُصيب الساقين، دون تأثر الوعي، وهي تتحرض بالحرمان من النوم أو الاستيقاظ منه ، تحدث نوبات مقوية رمعية مُعممّة عند معظم المرضى، كما أنّ ثُلث المصابين يُعانون من نوب غياب.

EEG يُظهر نظم قاعدي طبيعي مع وجود انفراغات على شكل spike waves \polyspike waves مُعممّة بتواتر (٣,٥-٦ هرتز) ثنائية الجانب أعظمية بالمناطق الجبهية والمركزية .

التأخر بالتشخيص شائع حتى حدوث نوب GTCS، والاستجابة للعلاج جيدة، لكنّ المعالجة يجب أن تستمر مدى الحياة، والنكس وارد بعد إيقاف المعالجة الدوائية.

٥- الصرع مع غياب و رمع عضلي Epilepsy With Myoclonic Absence (MAE): {30}

متلازمة نادرة جداً، عمر البدء يتراوح بين الأشهر الأولى من العمر وحتى بداية المراهقة مع متوسط عمر ٧ سنوات، هناك سيطرة للذكور في هذه المتلازمة .

تتميز سريرياً بنوب غياب رمع عضلي (myoclonic absence) والتي تتظاهر باضطراب وعي يتراوح من خفيف إلى شديد، يترافق مع نفضات رمع عضلي التي تُصيب بشكل أساسي الكتفين والذراعين والساقين، قد تكون وحيدة أو ثنائية الجانب أو غير متناظرة، تستمر النوبة بين ٨-٦٠ ثانية، وتتكرر عدة مرات يومياً، قد تحدث نوب GTCS أو نوب وانية atonic في ثُلث الحالات .

EEG يكون طبيعي عند البدء، ويُظهر في نصف الحالات انفراغات مُعمّمة، بؤرية، مُتعددة البؤر spikes أو polyspikes slow wave بتواتر ٣ هرتز.

نوب الغياب الرمع العضلي غالباً مُعنّدة على المعالجة، ونصف المرضى تستمر النوب معهم في الكهولة.

٦- الصرع الأساسي مع نوب مقوية رمعية معممة عند الإستيقاظ Idiopathic Epilepsy With Generalized Tonic Clonic Seizures:

(الداء الكبير) {31}

هي المتلازمة الأكثر شيوعاً في (IGEs)، عمر البدء بين ٦-٢٤ سنة (الذروة بين ١٦-١٧ سنة) ، هناك سيطرة خفيفة للذكور (٥٥%)، مع قصة عائلية إيجابية غالباً.

تتظاهر سريرياً بنوبات GTCS بفقد وعي مفاجئ والذي يُشكل العرض البدئي، يتلوه سقوط المريض أرضاً مع تيبس مُعمّم بالجسم (طور مقوي)، يُتّبع بنفضات متكررة بالأطراف والجسم (طور رمعي)، هذه الحركات تكون في البدء سريعة ونظمية، ثمّ تُصبح أبطأ وغير منتظمة، تترافق مع انحراف ثابت بالعينين للأعلى (تغريب)، يكون التنفس سريعاً وعميقاً، مع حدوث إلعاب بسبب تدلي الشفة وغالباً ما تتطور زرقة، كما أنّ السلس البولي البرازي قد يحصل.

هذه النوب غالباً ما تحصل في الصباح خلال ساعات من الاستيقاظ، مع تطور حالة ما بعد اختلاج على شكل نوم تستمر حوالي ٣٠ دقيقة وحتى الساعتين، يصعب إيقاظ المريض خلالها.

العوامل المُؤهبة : الحرمان من النوم والتعب، جميع الإجراءات المُجراة تكون طبيعية عدا EEG الذي يُظهر وجود انفراغات مُعمّمة spikes \polyspikes slow waves عند نصف المرضى.

معالجة الصروع المُعمّمة الأساسية The Treatment:

التدبير المناسب لل (IGEs) يعتمد بشكل كُلّي على التشخيص الدقيق، والصروع المُعمّمة الأساسية أكثر استجابةً للمعالجة من الصروع الجزئية، عموماً IGEs تستجيب بشكل جيد للمعالجة مع نسبة ضبط كامل للنوب تصل حتى (٨٠-٩٠%)، وغالباً الاستجابة تكون على جرعات منخفضة نسبياً من AEDs، ومعظم الفشل ينتج عن التشخيص غير الدقيق لنمط النوب أو الاختيار غير المناسب للأدوية.

على أيّة حال، ليس كل ال AEDs متساوية الفعالية في علاج IGEs، فبعضها غير منصوح بها إمّا لأنّها غير فعّالة أو أنّها تفاقم النوب، وهذه تتضمن: الكاربامازبين- أوكسي كاربازين- فنتوئين- غابابنتين- تيغابنتين واستخدامها يُشكل سبباً رئيسياً لما يُسمى التّعنيد الكاذب (pseudo_intractability) (Choi et al. 2011) ، وذلك إما بتأثير ذاتي التحسس idiosyncratic ، أو بتأثير مُرتبط بالمتلازمة.

كما أنّ بعض الأدوية التي تكون فعّالة على نمط نوب مُعيّن قد لا تُؤثر على بقية النوب وبالعكس.

مُعظم المراجع تقترح فالبروات الصوديوم كدواء معياري وخط علاجي أول في علاج الصرع المُعمّم الأساسي، مع نسبة ضبط كامل للنوب في٨٠% تقريباً عند المرضى المعالجين به كدواء وحيد monotherapy (Wolf.P.1992) (Berkovic Sf) {32}.

تختلف نسبة الضبط للنوب بالفالبروات حسب نمط النوب، فتتراوح بين ٧٥-٨٠% عند المرضى مع نوب الغياب، و ٧٠% في GTCS ، بينما٧٠-٧٥% في نوب ال myoclonic {32}.

يُعتبر **الفالبروات** مضاد صرع واسع الطيف من الجيل الأول، يعمل على حصر أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج وزيادة تركيز ال GABA، يُفيد في تدبير العديد من أنماط النوب : الغياب- الرمع العضلي- المقوية الرمعية المعممة، يؤثر على الكبد ويُعتبر مُثبطاً أنزيمياً، نادراً ما يُسبب تبدلات سلوكية لكنّه يترافق مع تأثيرات جانبية مرتبطة وغير مرتبطة بالجرعة قد تؤثر بشكل واضح على نمط حياة المرضى مثل اضطرابات مِعدية مِعوية (غثيان و إقياء)- حاصة- رعاش- زيادة وزن- اضطرابات هرمونية- وذمة محيطية- فاقة دموية- نقص صفيحات- فرط أمونيا- التهاب بنكرياس، إضافة إلى أنّ هناك تأثيران جانبيان خطيران نادران هما : السمية الكبدية الغير عكوسة والمتلازمة الشبيهة ب راي {33}.

هذه التأثيرات الجانبية رغم فعاليته الجيدة تجعل المُعالجين الصرعيين يرغبون في إيجاد مضاد اختلاج بديل بتأثيرات جانبية أقل مع فعاليّة مُشابهة على النوب الصرعية .

من بين الأدوية القديمة المستخدمة:

الإيتوسوكسميد (Ethosuximide) وهو فعّال بشكل خاص في علاج نوب الغياب، والبعض يعتبره الدواء النوعي (drug of choice) لمعالجة صرع الغياب، وفعاليته مساوية تقريباً للفالبروات (٧٠-٨٠%)، ويُعتبر مناسباً كمعالجة وحيدة الدواء في صرع الغياب الطفلي، وهو مفيد أيضاً في نوب الرمع العضلي بفعالية أقل، لكنّه غير فعّال في نوب ال GTCS وبالعكس قد يسيء إلى هذه النوب أكثر، ولذلك لا يُمكن استخدامه كمعالجة وحيدة في أي متلازمة صرعية أخرى من ال IGEs غير صرع الغياب، التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة عادةً مُرتبطة بالجرعة وتتضمن اضطرابات هضمية (غثيان، ألم بطني)- نقص وزن- قَهَم- نُعاس- رُهاب الضوء- صُداع، وقد تحصل اضطرابات سلوكية {34}.

يُعتبر **الكلونازيبام** (clonazepam) أكثر أدوية البنزوديازبينات فعاليّةً ضد نوب الغياب، وهو دواء مناسب في صروع الرمع العضلي الصرفة، مع فعالية مقبولة في ال GTCS {35}، ولأنّه يُسبب بشكل مُحتمل تهدئةً وتَحمّل ، فهو عادةً يُوصف كدواء خط ثاني مُساعد في علاج ال IGEs، التأثيرات الجانبية الأشيع تتضمن التهدئة- التعب- اضطراب معرفي- زيادة مُفرزات (إلعاب)، وبشكل أقل هياج وتخليط .

دور ال (AEDs) الأحدث في معالجة الصُروع المُعمّمة الأساسية يزداد باستمرار والعديد منها يُعتبر واسع الطيف :

اللاموتريجين (Lamotrigine): مفيد بشكل خاص في معالجة نوب الغياب، النوب اللامقوية، ونوب GTCS . المشكلة الرئيسية في استخدام اللاموتريجين كمضاد صرع بدئي هو الفترة الطويلة المطلوبة للحصول على ضبط النوب، الإرتكاس التحسسي الرئيسي هو الطفح، الذي يكون أكثر احتمالاً مع الزيادة السريعة للجرعة، هناك تأثيرات جانبية أقل تضم الرنح- الشفع- الصداع.

يضبط اللاموتريجين نوب الغياب بنسبة ٥٠-٦٠% وكذلك نوب GTCS في ٥٠% {36}، لكنّه قد يُفاقم نوب ال myoclonic كما في JME {37}.

التوبيرامات (Toperamate): مضاد صرع من الجيل الثاني يُستخدم في الصُروع المُعمّمة والجزئية البدء، خاصة متلازمة لينوكس غاستوت، وهو أيضاً فعال في علاج الشقيقة، لقد أظهر فعالية في نوب ال GTCS (Biton V 1999) ، وهو أيضاً فعّال في علاج JME (Sullivan Je 2004) {38}.

الزونيزيميد (Zonisamide): فعّال بشكل مُحتمل في كل أنماط نوب ال IGEs، لكنّ الدراسة حوله قليلة (Glauser Ta 2002).

الليفيتراسيتام (Levetiracetam) (Keppra) يُعد من أحدث الأدوية المُضادة للصرع، فعّال في كل أنماط النوب، سنبحث هذا الدواء بشكل مُفصّل.

الليفيتراسيتام **Levetiracetam:**

لمحة نظرية:

يُشكل واحداً من أحدث الأدوية المضادة للصرع AEDs من الجيل الثاني تمّ الموافقة عليه من قبل إدارة الأغذية والأدوية (FDA) في الولايات المتحدة الأمريكية و وكالة تقييم الأدوية الأوربية (EMEA) عام ١٩٩٩ {39}، وتمّ تسويقه تجارياً على نحو عالمي منذ عام ٢٠٠٠ فقط ، و رُغم أنّ الفعاليّة، الأمان، التحمّل للدواء قد أُثبتت بشكل جيد في معالجة الصرع عند البالغين، لكنّ المعلومات المتوفرة عند الأطفال مازالت إلى حدٍ ما محدودة (Berkovic et al, 2007).

الاستطبابات:

دواء واسع الطيف وفعّال في الاختلاجات الجزئية والمُعمّمة، الأساسية والعرضية، ويُفيد في مختلف أنماط النوب بشكل خاص الرمع العضلي، وقد ثبت دوره كأفضل علاج لل JME في أكثر من ٩٠% من الحالات، وقد يحل مكان الفالبروات في علاج هذا الاضطراب بسبب فعاليته العالية وسرعة تأثيره والاستخدام الآمن له {40}.

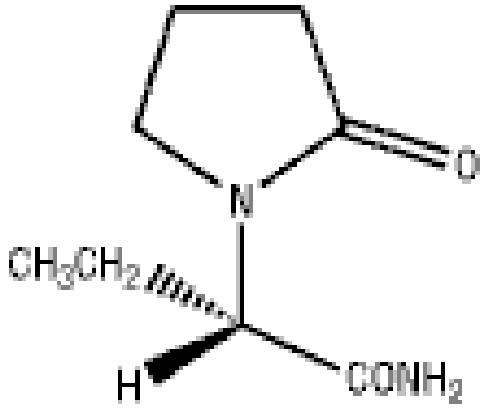
كان يُستخدم سابقاً بشكل روتين كمعالجة مُضافة (مُساعدة) في الصرع، وبعد الموافقة عليه أصبح يُستخدم كمعالجة وحيدة الدواء monotherapy ، وكخط أول في مُختلف أنماط الصرع الجزئية والمعممّة، خاصةً الرمع العضلي والمقوي الرمعي المُعمّم عند الأطفال واليافعين، مع تأثير أقل على نوب الغياب، وحديثاً يستخدم بشكل واسع كوقاية من النوب بعد عمليات الجراحة العصبية {41}.

أيضاً الليفيتراسيتام له فوائد مُحتملة غير مؤكّدة في حالات عصبية ونفسية أخرى مثل متلازمة توريت- التوحد- الاضطراب ثنائي القطب- اضطراب القَهَم- الشقيقة - باركنسون.....).

الاسم الكيميائي Chemical name :

(S)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide

الصيغة التركيبية structural formula :



Levetiracetam

الصيغة الجزيئية molecular formula :

C8H14N2O2

أمّا بنيوياً : فهو مُشابه للPiracetam (مُنشط ذهني)، والذي له فعاليّة في علاج صرع الرمع العضلي {42}.

الإعطاء : مُتوفر كأقراص فموية (٢٥٠-٥٠٠-١٠٠٠ ملغ) - مُعلّق - محلول للإعطاء الوريدي.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics :

يُعتبر ال LEV مضاد صرع فريد بسبب حركيته الدوائية التي تُعتبر مختلفة بشكل ملحوظ عن بقية الAEDs ، فهو ذواب في الماء بشكل شديد ويُمتص بسهولة بعد الإعطاء الفموي {43} ، والتوافر البيولوجي له بعد الإعطاء يصل حتى أكثر من ٩٥% .

له تأثير سريع نسبياً، فبدء الفعل يتراوح بين ٢٠ دقيقة إلى حوالي ٢ ساعة وذلك حسب الصيغة الدوائية، وهو يُحقق تركيزاً مصلياً ذروياً بعد ساعة من الإعطاء الفموي {44}، هناك علاقة خطية بين جرعة الدواء والمستوى المصلي له (Patsalos 2004)، كما أنّ حالة الاستقرار الدموي له تحصل عادةً بعد يومين من الإعطاء البدئي.

وزنه الجزيئي منخفض (١٧٠ دالتون) حيث يرتبط ببروتينات البلازما في أقل من ١٠% منه {45}، وهذه الكمية المرتبطة ليست ذي أهمية سريرية.

نصف العمر عند الأطفال عملياً أقصر منه عند البالغين (٦±١ ساعة) بينما عند البالغين (٦-٨ ساعات) وذلك بسبب نقص الوظيفة الكلوية عند الكهول، لكنّ مدّة الفعالية له أطول من ذلك، لذلك فهو يُعطى مرتين يومياً (Tong and Patsalos 2001) ، والدواء الفموي يمكن أن يُعطى قبل أو بعد الطعام (Keppra 2004) .

يُستقلب حوالي ٢٧% فقط من ال LEV والاستقلاب لا يعتمد على أنزيم السيتوكروم p450 الكبدي {45} ، فهو يتم بشكل رئيسي عن طريق الحلمهة الأنزيمية (enzymatic hydrolysis) في عدد من الأنسجة بما فيها الخلايا الدموية لينتج مُشتق كاربوكسيلي غير فعّال ، ويُطرح القسم الأعظم من ال LEV عبر الكلية بالتصفية الكبية (٦٦% من الجرعة تُطرح دون تغيير) ، مع إعادة امتصاص كمية قليلة منه ، لذلك تعديل الجرعة مطلوب فقط عند مرضى الأذية الكلوية وذلك اعتماداً على تصفية الكرياتينين (Patsalos,2000) ، بينما تكون غير مطلوبة في حال الإصابة الكبدية {46} ، ولا حاجة لمراقبة متكررة للمشعرات الكبدية أثناء المعالجة .

المجال العلاجي لم يُحدد بعد بشكل جيد، والمستويات المصلية الفعّالة غير معروفة، لكنّ أُثبت بأنّه فعّال من جرعته البدئية، لكن وُجد عند معظم المرضى الذين استجابوا للدواء وأصبحوا بدون نوب بأقل جرعة من ال LEV أنّ التركيز الوسطي للدواء بالمصل كان (٦،٥±٢،٤ نانوغرام/ميلي ليتر) (Lancelin et al 2007) ، وبسبب خاصية الامتصاص التام والعلاقة الخطية بين الجرعة والعيار في الدم فإنّ مستويات البلازما يُمكن التنبؤ بها اعتماداً على الجرعة الفموية المُعبّر عنها بال (ملغ/كغ) من وزن الجسم، لا حاجة للمعايرة المصلية المتكررة للدواء في تحديد الفعالية، لكن قياس التركيز المصلي يفيد في تقييم مطاوعة المريض.

آليّة التأثير :

إنّ آليّة العمل للLEV مختلفة تماماً عن الأدوية المضادة للصرع الجيل الأول وبقية أدوية الجيل الثاني، فهو لا يعمل على الطرق الكلاسيكية الثلاثة لبقية ال AEDs وهي: تعديل أقنية الصوديوم- تيسير فعالية الGABA بشكل مُباشر- تعديل أقنية الكالسيوم ناقصة الفولتاج (type-T) {47}.

هذه الآليّة غير مُؤكدة تماماً، لكن يُعتقد أنّ LEV يرتبط إلى موضع فريد في الدماغ هو بروتين المحفظة المشبكي A2 (synaptic vesicle protein A2) (SVA2) {48}، وظيفة هذا البروتين لا تزال قيد الدراسة، لكنّ الدلائل الحالية تقترح أنّه مُتّهم بالطرح الخلوي للنواقل العصبية وبالتالي فإنّ LEV يُعدّل دمج حويصل المشبك، وكنتيجة يُعدّل تحرر الناقل العصبي في المشبك، وبما أنّ ال LEV لا يؤثر على وظيفة الدماغ الطبيعية فيُعتقد أنّه يُعدّل وظيفة SVA2 فقط في الحالات المرضية بتأثيره على قابلية الاستثارة العصبية (Lynch et al,2004) .

يقوم ال LEV أيضاً بتثبيط أقنية الكالسيوم (type_N) بشكل انتقائي فقد ثبُت تأثيره على سعة ومدة زوال الاستقطاب عن طريق تثبيط نقل الكالسيوم داخل الخلوي المُحّرض(Lukyanetz et al, 2002) ، وبذلك يحصر تثبيط ال GABA الضروري لتطور النوب (Rigo et al ,2002).

التفاعلات الدوائية:

إنّ غياب الاستقلاب الكبدي والبروتين الرابط أدى إلى نقص التفاعلات الدوائية، فقد وُجد أنّ LEV لا يشترك بالحركية الدوائية لبقية ال AEDs (Perucca et al 2003) ، وبالعكس فإنّ بقية الأدوية المضادة للصرع ليس لها تفاعلات دوائية معه (Patsalos 2000) ، وهذه ميّزة إيجابية في حال المعالجات المُتعددّة {46} ، كما أثبت أنّ ليس له تأثيرات هرمونية على الأطفال، ولا يُؤثر على البلوغ.

الجرعة Dose :

الجرعة البدئية عند الأطفال ٢٠-٣٠ ملغ/كغ/اليوم والتي غالباً ما تكون علاجية، تزداد حسب الاستجابة السريرية، حيث جرعة الصيانة تتراوح بين ٦٠-٩٠ ملغ/كغ/اليوم، والإعطاء الفموي يتم مرتين يومياً .

أمّا جرعة الصيانة للبالغين ١٠٠٠ملغ/يوم.

الإعطاء الوريدي Intravenous Levetiracetam:

أُثبتت التركيبة الوريدية لل LEV كمكافئ بيولوجي للتركيبة الفموية (Ramael et al 2006) ، حيث لها دور هام في معالجة الحالة الصرعية المعنّدة، وفي معالجة اختلاجات الوليد، وقد تمّ الموافقة عليه كعلاج بديل في حال عدم القدرة على الإعطاء الفموي (Baulac et al 2007).

التسريب الوريدي جيد التحمّل، والحركية الدوائية مشابهة لتلك بالإعطاء الفموي، لكن المستوى البلازمي الذروي يتم الوصول إليه بشكل أسرع (خلال ٥-١٥ دقيقة)، والتأثيرات الجانبية للتسريب الوريدي مشابهة لتلك بالإعطاء الفموي، مع أنّ النعاس أكثر شيوعاً بقليل بالإعطاء الوريدي.

فرط الجرعة Overdose :

لا يوجد تأثيرات مهدّدة في الحالات المُبلغ عنها، البعض يشتكي من نُعاس- هيوجية- عدوانية ، لا يوجد ترياق نوعي للدواء، والمعالجة لفرط الجرعة تكون عَرضية (إفراغ المعدة بالغسيل أو تحريض الإقياء) ، والشفاء سريع في حال التدبير الملائم {49}.

مُضادات الاستطباب للدواء :

لا توجد.

التأثيرات الجانبية Side effect :

على العكس من المعالجات التقليدية للصرع فإنّ LEV له هامش أمان واسع، وهناك القليل من التأثيرات الجانبية التي تمّ البلاغ عنها وتبلغ ١٠-١١% (Whelless and Ng 2002) ، لكن دون وجود تأثيرات ارتكاسية ذاتية التحسس idiosyncratic على الدواء، أو وجود تأثيرات جهازية ضارة أثناء المعالجة .

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً التي تحدث أثناء المعالجة تُعتبر سليمة وتتضمن: صداع- وهن- نُعاس- هيوجية- خمج غير غازي (زُكام ،انتان تنفسي علوي) الذي لا يُسبق بنقص تعداد العدلات- قَهَم- دُوار وهي عكوسة، تنقص بإنقاص جرعة الدواء وتزول بإيقافه {50}، بينما الطفح والأرجية غير شائع مع ال LEV بالمقارنة مع مضادات الصرع الأخرى، على أيّة حال هذه التأثيرات الجانبية قد تحدث في أي وقت من المعالجة، لكن غالباً خلال أول ٤ أسابيع من المعالجة.

التأثير الضار الأكبر هو التبدلات السلوكية وتتضمن العدوانية- تقلقل المشاعر- الإكتئاب- عدوانية- فرط حركية- سلوك ذُهاني وهذه التأثيرات تشاهد في أقل من ١% من الحالات{51}، وتزول بعد إيقاف المعالجة، وهي ليست سبب لإيقاف الدواء عادةً، والمرضى الذين أوقفوا المعالجة بسبب شدة التأثيرات السلوكية يكون غالباً لديهم صروع عرضية أو قصة تشخيص مرض نفسي سابق (white et al 2003) ، وهناك دراسات تقول أنّ استخدام البيريدوكسين B6 يمنع أو يخفف هذه التأثيرات،

على أيّة حال هذه التأثيرات في حال حدوثها يجب ربطها مع قصة مرض نفسي سابق عند المريض خاصة وجود توحد عند الطفل الذي يزيد احتمال تطور هذه التبدلات {52}.

الأبحاث الأخيرة تُشير إلى وجود خلّة أو سِمة شخصية قد تّؤهب لهذه التأثيرات السلوكية، حيثُ أُفتِرض أنّ هناك جينات وحيدة النيكليوتيد تتدخل في تطور التبدلات السلوكية التالية لإعطاء LEV من خلال التأثير على الفعالية الدوبامينية عند أشخاص مؤهبين {53} ، وهذه الآليّة ليست مفهومة بشكل واضح.

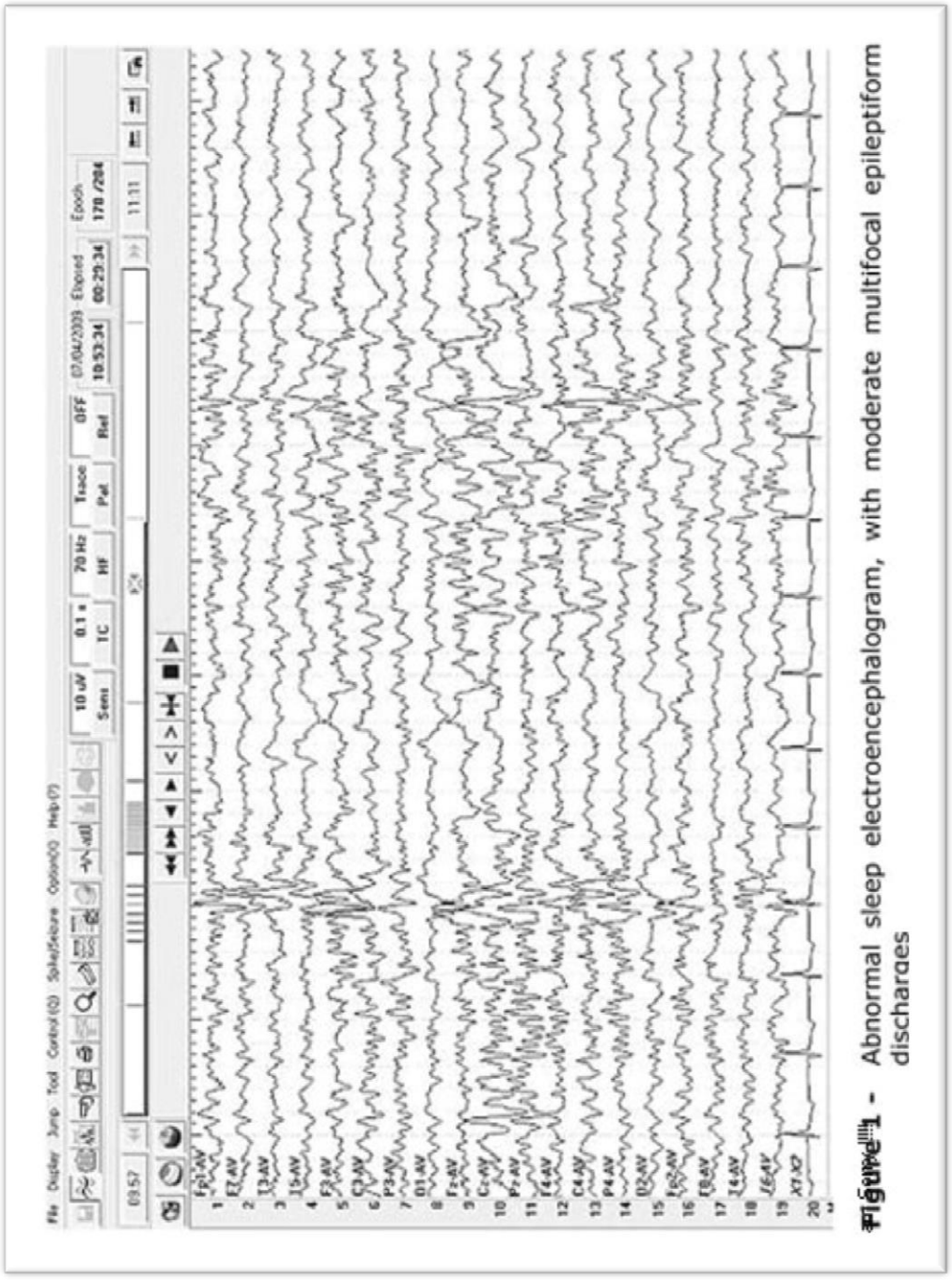
لا تُوجد شذوذات دموية كتثبط التعداد أو نقص الصفيحات أو الخضاب مُلاحظة عند المرضى المعالجين بال LEV أو شذوذات هرمونية سريرية أو تحت سريرية (French et al 2001) ، كما هو الحال في بعض الأدوية الأخرى مثل الفالبروات و الكاربامازبين، كما لا توجد أعراض سحب عند إيقاف المعالجة، فهو لا يؤدي إلى إنقاص عتبة النوب .

على كل حال فإنّه رغم هذه التأثيرات الجانبية فإنّها عادةً أخف وأقل شدة من التأثيرات لبقية مضادات الصرع مما قد يجعل منه البديل النوعي والواعد لمضادات الصرع التقليدية.

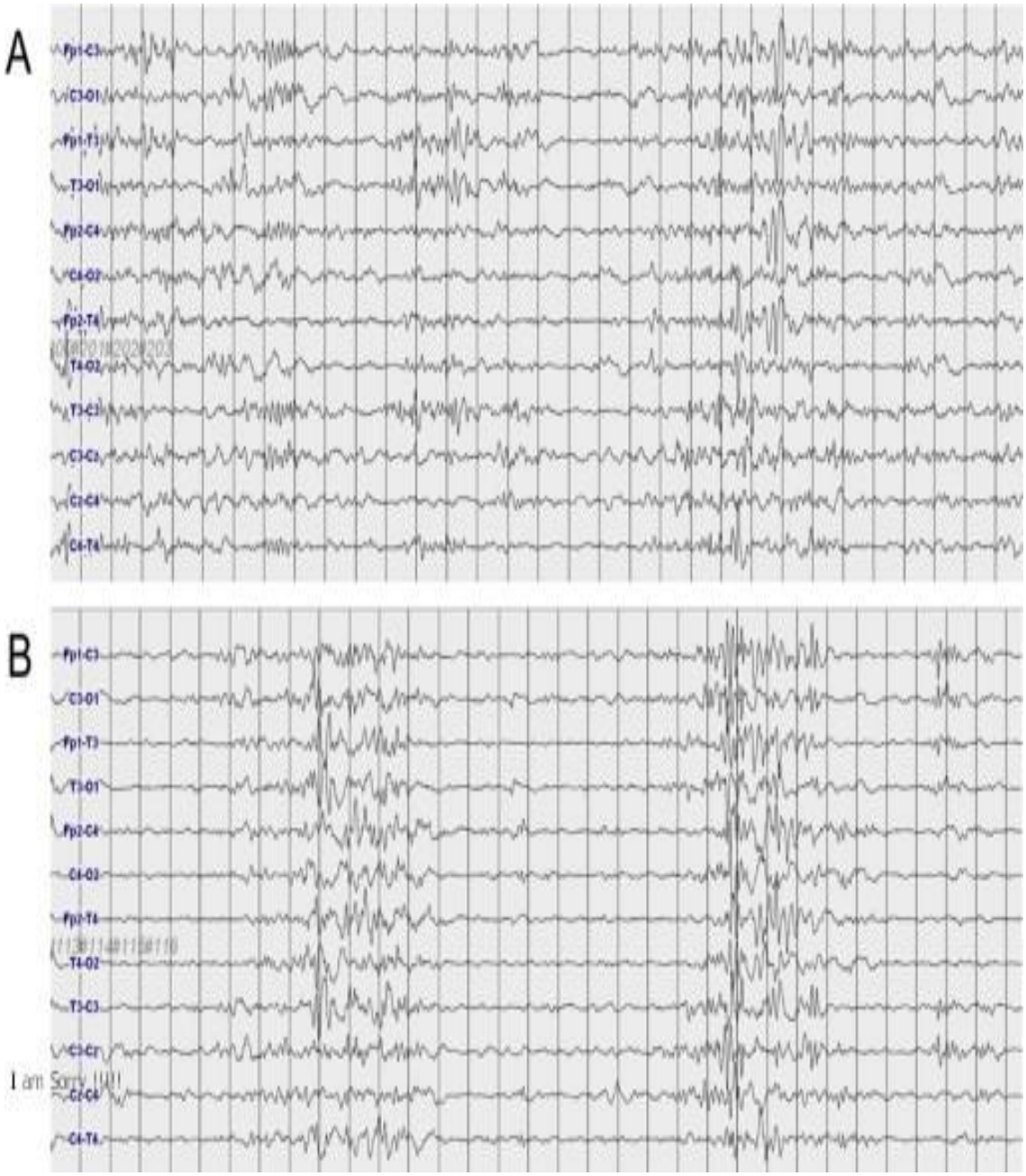
العلاقة مع وزن الجسم:

العديد من الأدوية المضادة للصرع تزيد أو تنقص وزن الجسم، وهذا غير مرغوب في تطور الطفل، والتبدلات الهامة بوزن الجسم قد تؤدي إلى اضطرابات صحية - قلة الثقة بالنفس واضطرابات شخصية عند الطفل (Biton 2003)، استخدام الفالبروات - الكاربامازبين- الغابابنتين يترافق مع زيادة كسب الوزن، بينما التوبيرامات و الزونيزاميد تترافق مع نقص وزن

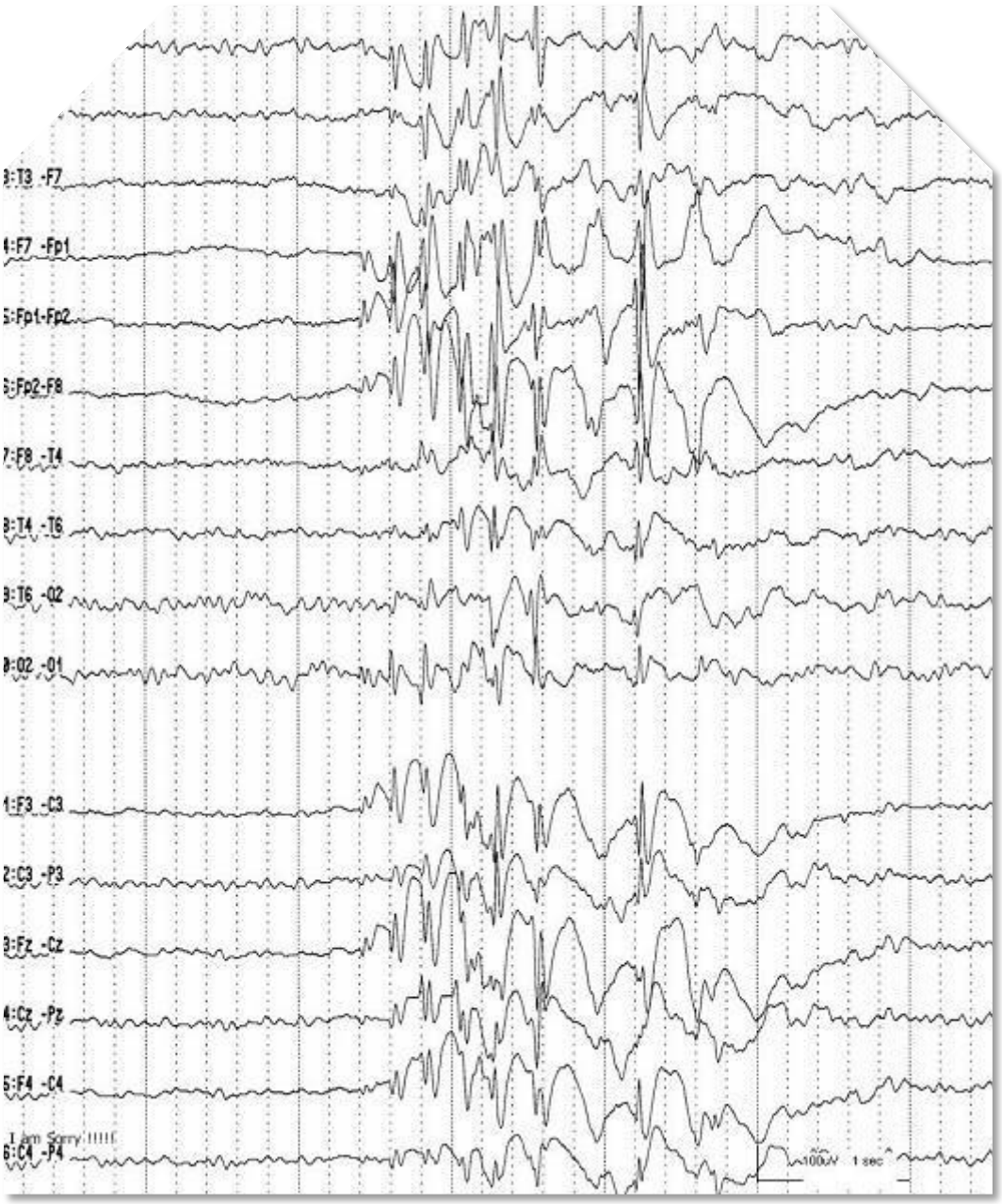
(Ness-Abramof and Apovian 2005) ، الدراسات المُتعددة على ال LEV لم يظهر أيّة تبدلات في وزن الجسم وهذا يجعله دواء مُحايد من أجل الوزن (weight-neutral) (Gidal et al 2003) {54} .



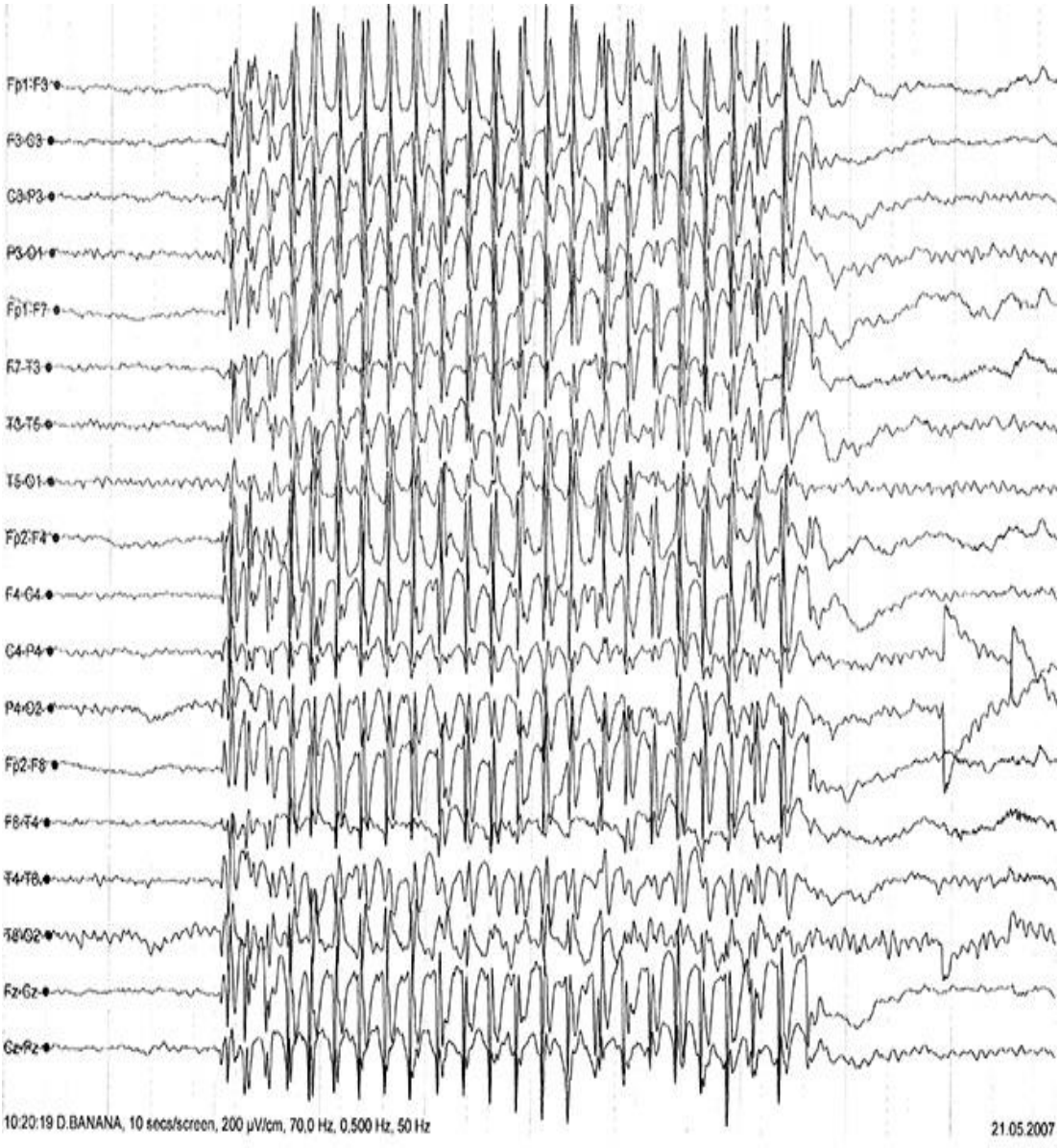
شكل (١) تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات متعددة البؤر عند مريض باختلاجات معممة .



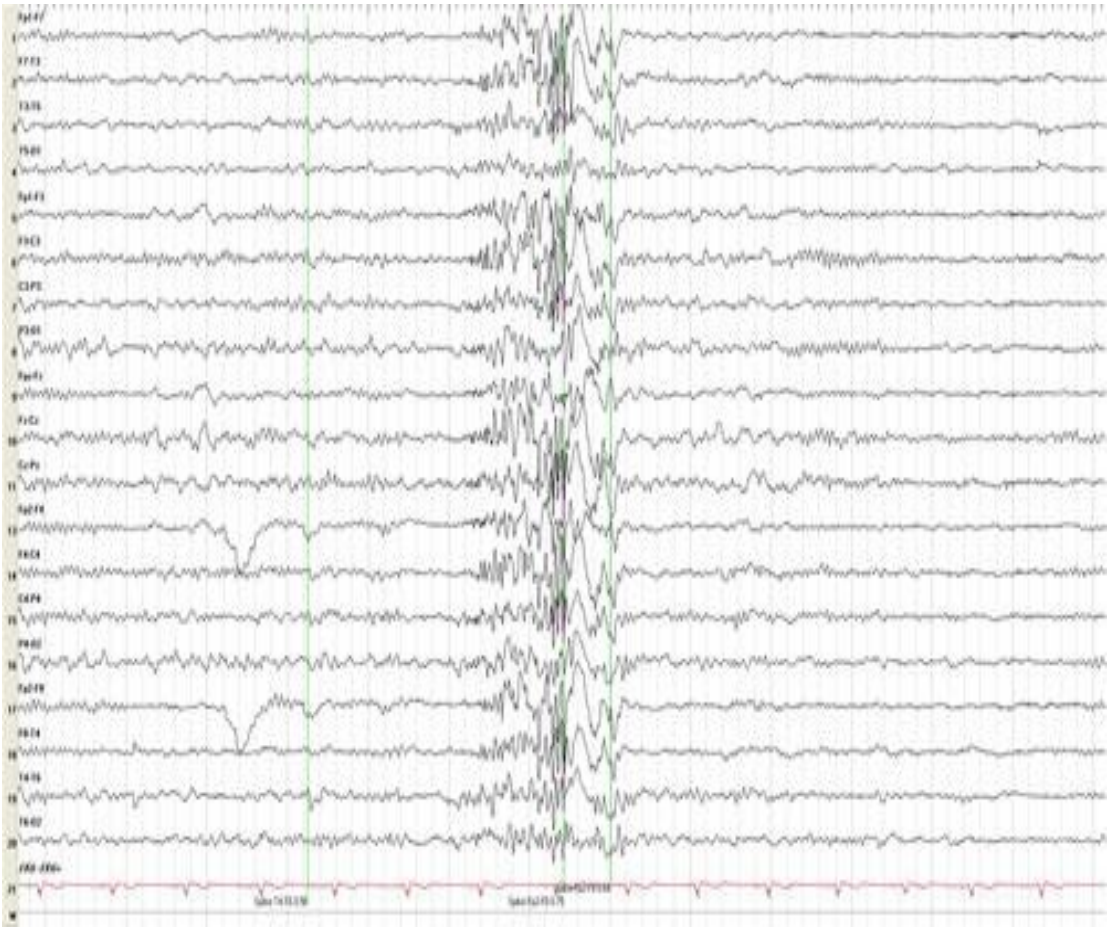
شكل (٢) تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات متعددة البؤر ومعممة عند مريض باختلاجات معممة.



شكل (٣) تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات متعددة البؤر و معممة عند مريض باختلاجات معممة (صرع الرمع العضلي الشبابي).



شكل (٤) تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات معممة spike slow waves عند مريض باختلاجات معممة (نوب الغياب).



شكل (٥) تخطيط دماغ كهربائي يُظهر انفراغات معممة poly spike waves عند مريض باختلاجات معممة (صرع مقوي رمعي معمم).

مخطط الدراسة العملية

الهدف من الدراسة:

إمكانية تطبيق الليفيتراسيتام في علاج الاختلاجات المعممة الأساسية عند الأطفال كخط علاجي أول نظراً لفعاليته و قلة التأثيرات الجانبية المشاهدة في المعالجات المضادة للاختلاج الأخرى، و بالتالي إمكانية اعتماده في بروتوكولات خاصة بمستشفى الأطفال الجامعي.

مكان ومدة الدراسة:

أُجريت هذه الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وطبقت على حالات الأطفال مع اختلاجات معممة أساسية المُراجعين للعيادة العصبية أو المقبولين في الشعبة العصبية في الفترة الممتدة من ٢٠١٣/١١/١ إلى ٢٠١٤/١١/١.

عدد العينة: ٥٣ مريض.

طريقة الدراسة والإجراء:

تمّ اختيار المرضى من المراجعين لمستشفى الأطفال بعد تشخيص اختلاجات معممة أساسية لديهم وذلك اعتماداً على شكل النوب، تخطيط الدماغ، القصة المرضية، وتصوير الدماغ.

تمّ أثناء الاستشارة البدئية مقابلة أهل المريض، أخذ قصة سريرية مُفصلة - فحص سريري- إجراء تخطيط كهربائية الدماغ - طلب تصوير شعاعي للدماغ.

أُجريت مقابلة مع أهل المرضى أثناء الاستشارة البدئية، مع متابعة متكررة حتى السيطرة على الأعراض حسب الجرعة الموصوفة، ثمّ متابعة بعد ٣-٤ أشهر لإعادة التقييم، مع خطة متابعة كل ٤ أشهر لمراقبة الاستجابة والتأثيرات الجانبية.

أثناء أخذ القصة المرضية تمّ التركيز على أخذ المعلومات التالية:

١- عمر المريض، وجنسه.
٢- شكل النوب (مقوية رمعية معممة- مقوية- رمعية- رمع عضلي- واني).
٣- تاريخ بدء النوب، مدتها، تواترها.
٤- القصة العائلية، والسوابق الدوائية.
٥- تقييم التطور الروحي الحركي للمريض.

وذلك لاستبعاد الحالات التي لا تتماشى مع دراستنا.

وتمّ اعتبار الاستجابة هي التوقف التام للنوب.

تضمن الدراسة ٥٣ مريضاً من المراجعين للعيادة العصبية أو المقبولين في الشعبة العصبية، حيث تراوحت أعمارهم بين ١شهر- ١٤ سنة، حيث تمّ تطبيق الليفيتراسيتام Levetiracetam بجرعات بدئية ٢٠-٣٠ ملغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين، مع مُراقبة سريرية وتخطيطية (حسب الإمكان)، ورفع الجرعة تدريجياً كل ٢-٣ أسبوع حتى السيطرة على الأعراض (زوال النوب سريرياً).

في زيارات المتابعة يتم تقييم التحسن السريري و الأثار الجانبية، كما يتم إجراء تقييم مخبري يتضمن تعداد دم كامل- خمائر الكبد- وظائف الكلية مع مقارنتها مع التقييم الدموي قبل بدء المعالجة الدوائية.

تمّ مقارنة النتائج مع دراسة عالمية صينية تمّت في جامعة Peking (بكين) عام ٢٠٠٨ من قبل Gao ZJ والتي تضمنت ٣١ طفلاً.

ومع دراسة أيضاً صينية عام ٢٠٠٩ من قبل Dai J ,Han L وذلك في جامعة Sichuan (سيشوان) والتي تضمنت ٢١ طفلاً.

استمارة خاصة بمرضى الاختلاجات المعممة الأساسية:

*الهوية الشخصية:

اسم المريض: العمر: الجنس:

السكن: رقم الهاتف: تاريخ المراجعة:

*الأعراض السريرية:

شكل النوب:

تاريخ بدء النوب:

تكرار النوب:

القصة العائلية:

سوابق تطبيق معالجات أخرى:

أنواعها ودرجة الاستجابة السريرية:

*الموجودات التخطيطية:

*الفحص السريري:

*الدراسة الشعاعية:

*الدراسة العملية:

الدواء المطبق وجرعته:

الاستجابة السريرية:

الجرعة التي حصل عندها التحسن:

تاريخ بدء التحسن:

هل تمّ الإنتقال لدواء آخر وجرعته:

الاستجابة التخطيطية:

الآثار الجانبية:

اضطرابات دموية:

اضطرابات هضمية:

اضطرابات كبدية:

اضطرابات عصبية:

زيادة وزن:

اضطرابات أخرى:

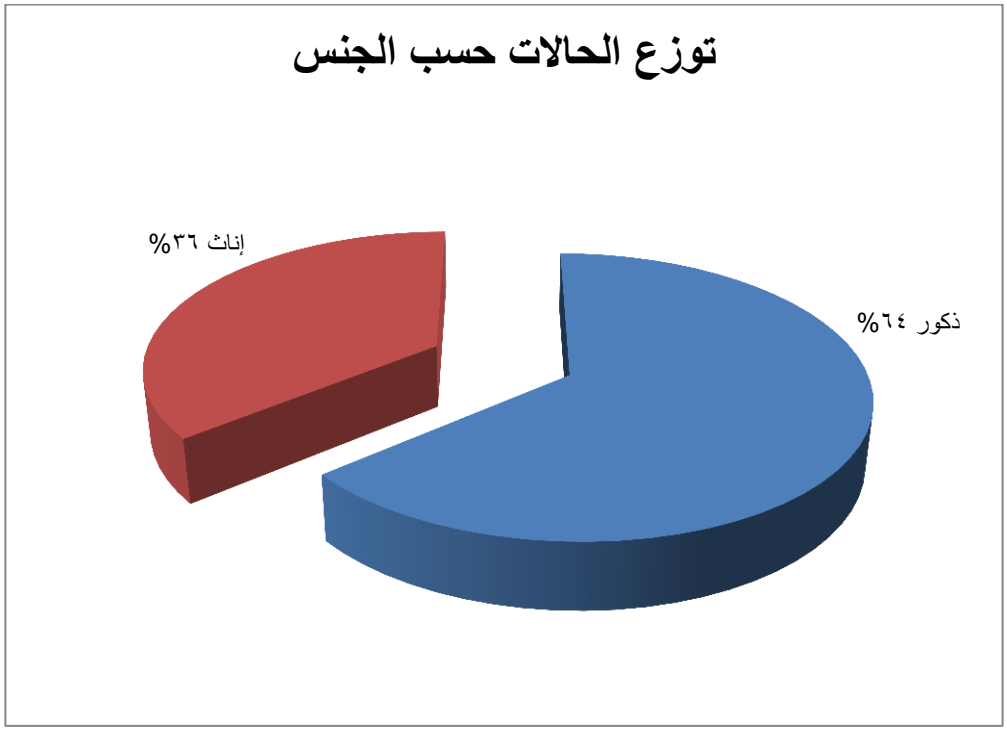
النتائج :

١- توزع الحالات حسب الجنس:

تضمنت الدراسة ٥٣ مريضاً كانت فيها إصابة الذكور بنسبة ٦٤% ، مقابل ٣٦% للإناث، توزعت الحالات كما يوضح الجدول التالي:

عدد الحالات الكلي	عدد الذكور	عدد الإناث
٥٣	٣٤	١٩
النسبة	٦٤%	٣٦%

شكل (٦) يبين توزع الحالات حسب الجنس.



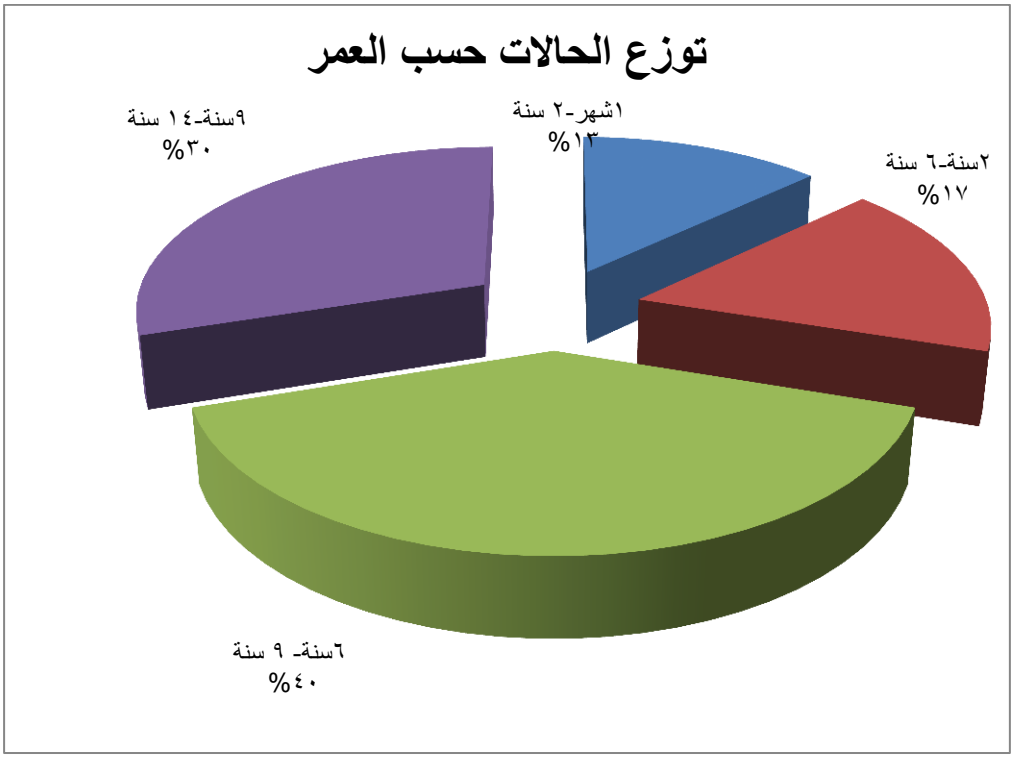
شكل (٧) يبين توزع الحالات حسب الجنس.

٢- توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب:

تراوحت الأعمار عند بدء النوب بين عمر ١ شهر - ١٤ سنة، حيث توزعت الحالات حسب العمر عند بدء النوب بالنسب التالية:

العمر	١شهر-٢سنة	٢سنة-٦سنة	٦سنة-٩سنة	٩سنة-١٤سنة
عدد الحالات لكل نمط	٧	٩	٢١	١٦
النسبة من عدد الحالات الكلية	%١٣	%١٧	%٤٠	%٣٠

شكل (٨) يبين توزع الحالات حسب العمر.



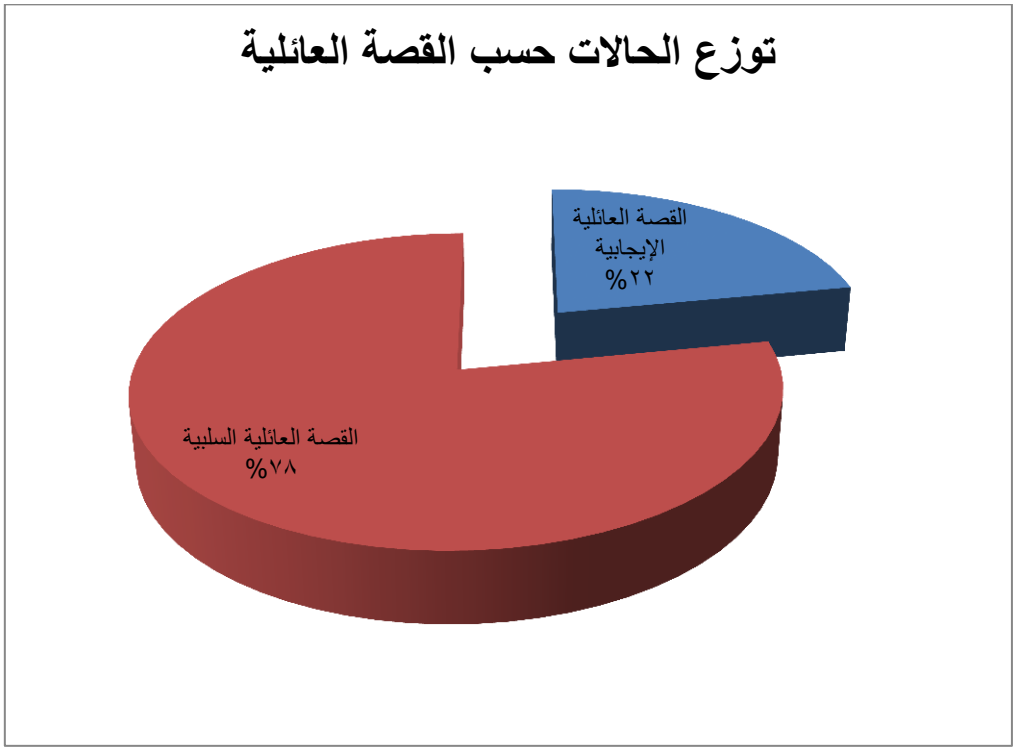
شكل (٩) يبين توزع الحالات حسب العمر.

٣- توزع الحالات حسب القصة العائلية:

وجدت القصة العائلية لاختلاجات في ١٢ حالة وذلك بنسبة ٢٢%من عدد الحالات الكلية وذلك كالآتي:

عدد الحالات الكلية	قصة عائلية إيجابية	النسبة المئوية من عدد الحالات الكلية
٥٣	١٢	%٢٢

شكل (١٠) يبين توزع الحالات حسب القصة العائلية.



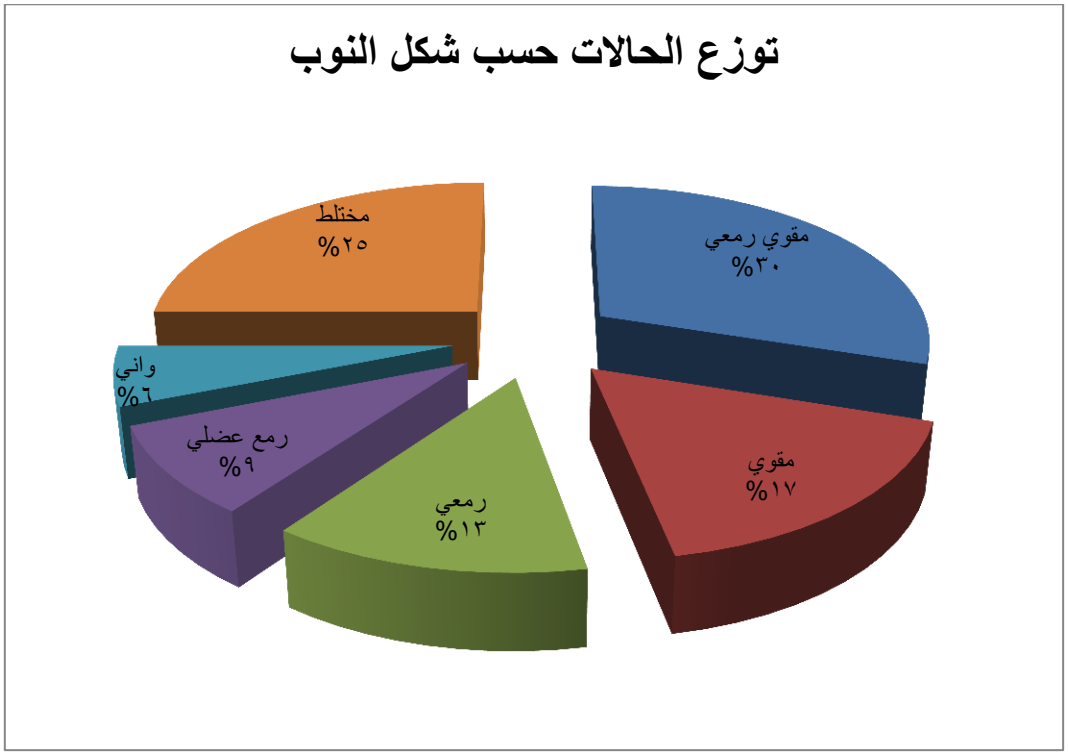
شكل (١١) يبين توزع الحالات حسب القصة العائلية.

٤- توزع الحالات حسب شكل النوب:

توزعت الحالات حسب نمط النوب إلى ٦ مجموعات مميزة: مقوي رمعي - مقوي- رمعي- رمع عضلي- واني(لامقوي)، أو مختلط لعدّة أنماط (نمطين أو أكثر)، وذلك حسب النسب التالية:

شكل النوب	عدد حالات كل نمط	النسبة من عدد الحالات الكلية
مقوي رمعي	١٦	%٣٠
مقوي	٩	%١٧
رمعي	٧	%١٣
رمع عضلي	٥	%٩
واني	٣	%٦
مختلط	١٣	%٢٥

شكل (١٢) يبين توزع الحالات حسب شكل النوب.



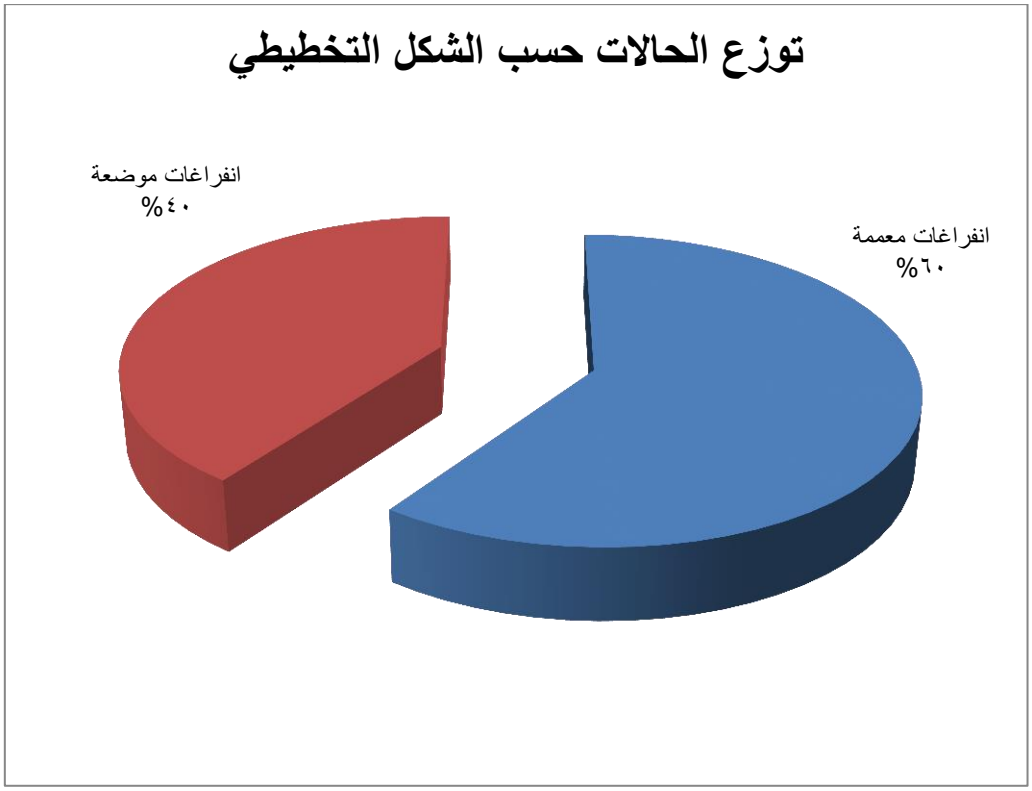
شكل (١٣) يبين توزع الحالات حسب شكل النوب.

٥- توزع الحالات حسب الشكل التخطيطي:

توزعت الأشكال التخطيطية حسب الEEG عند المرضى (بين النوب inter ictal) بين انفراغات صرعية معممة و انفراغات صرعية متعددة البؤر حسب النسب التالية:

الشكل التخطيطي	عدد الحالات كل شكل	النسبة من عدد الحالات الكلية
انفراغات صرعية معممة	٣٢	%٦٠
انفراغات صرعية متعددة البؤر	٢١	%٤٠

شكل (١٤) يبين توزع الحالات حسب الشكل التخطيطي.



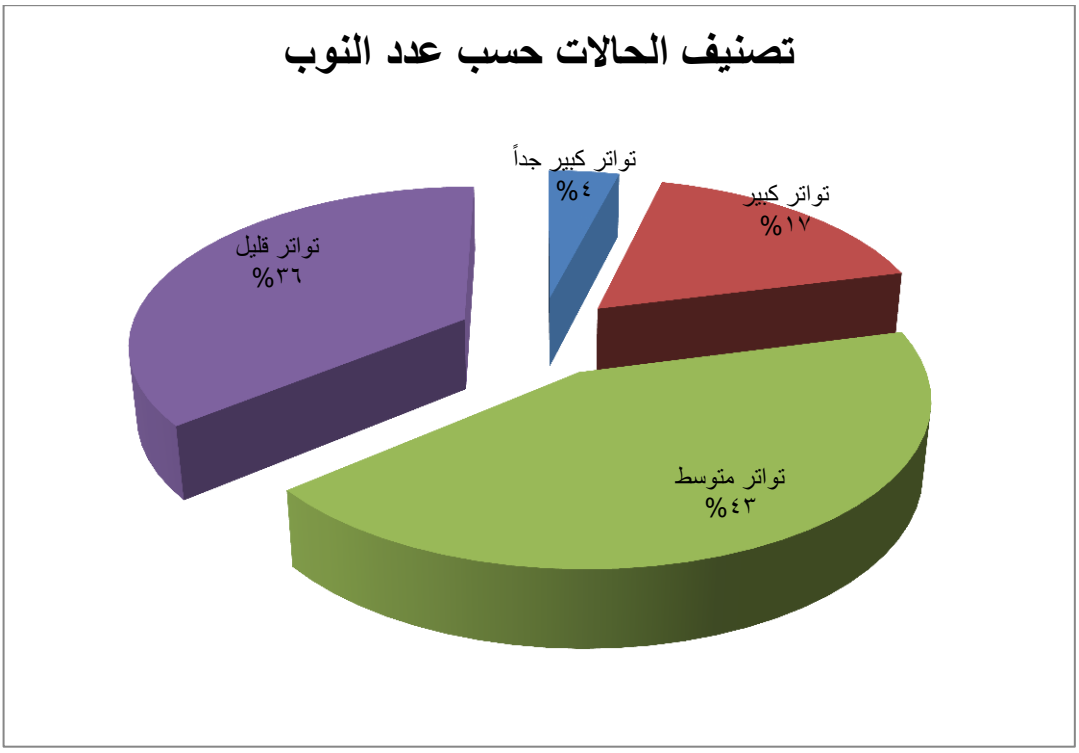
شكل (١٥) يبين توزع الحالات حسب الشكل التخطيطي.

٦- توزع الحالات حسب عدد النوب:

صنفت الحالات حسب عدد النوب عند كل حالة إلى ٤ مجموعات توزعت فيها النسب كالتالي:

تواتر النوب	عدد الحالات كل نمط	النسبة من عدد الحالات الكلية
تواتر كبير جداً (>١٠ مرت يومياً)	٢	%٤
تواتر كبير (١-١٠ مرات يومياً)	٩	%١٧
تواتر متوسط (١-٦ مرات اسبوعياً)	٢٣	%٤٣
تواتر قليل (١-٤ مرات شهرياً أو أقل)	١٩	%٣٦

شكل (١٦) يبين توزع الحالات حسب تواتر النوب.



شكل (١٧) يبين توزع الحالات حسب تواتر النوب.

٧- الاستجابة على العلاج بالليفيتراسيتام حسب الجرعة:

تمّ تقسيم المرضى حسب الاستجابة السريرية للمعالجة تبعاً الجرعة إلى ٥ مجموعات:

المجموعة الأولى: حيث تمت الاستجابة للدواء بالجرعة البدئية ٢٠-٣٠ ملغ/كغ/يوم

المجموعة الثانية: تمت الاستجابة للدواء بجرعة بين ٣٠-٤٥ ملغ/كغ/يوم

المجموعة الثالثة: تمت الاستجابة للدواء بجرعة بين ٤٥-٦٠ ملغ/كغ/يوم

المجموعة الرابعة: تمت الاستجابة للدواء بجرعة بين ٦٠-٩٠ ملغ/كغ/يوم

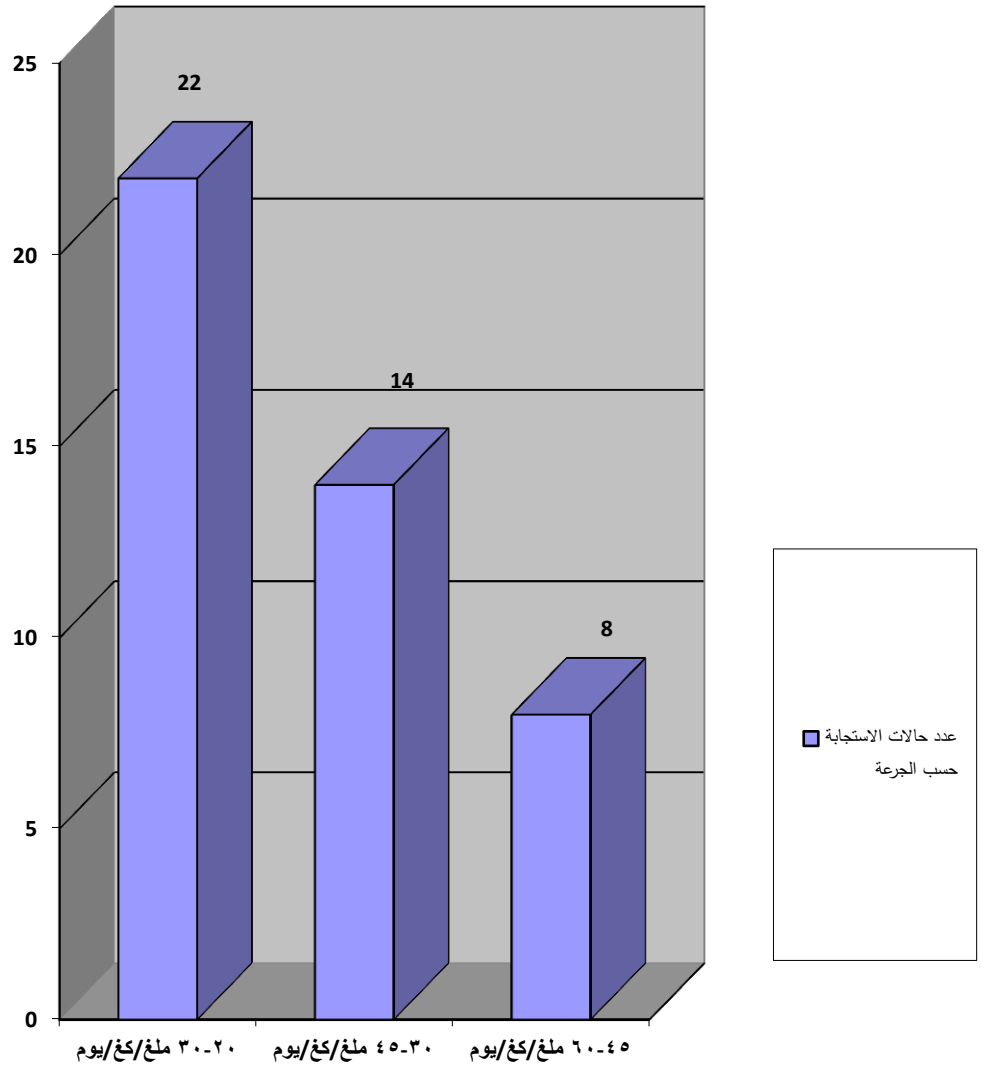
المجموعة الخامسة: لم تحدث استجابة سريرية بأي جرعة.

حيث تمّ اعتبار الاستجابة بالتوقف التام للنوب، وظهرت النتائج كالتالي:

توقفت النوب عند ٢٢ مريض عند المعالجة بجرعة بدئية ٢٠-٣٠ ملغ/كغ/يوم بنسبة ٤١،٥%، وارتفع عدد حالات الاستجابة بمقدار ١٤ حالة عند رفع جرعة الدواء إلى ٣٠-٤٥ ملغ/كغ/يوم أي زيادة بنسبة ٢٦،٥% إلى النسبة السابقة، بينما رفع الجرعة إلى ٤٥-٦٠ ملغ/كغ/يوم أحدث استجابة عند ٨ مرضى بنسبة ١٥% زيادة، لكن عند رفع الجرعة أكثر من ذلك (٦٠-٩٠ ملغ/كغ/يوم) لم تحدث أية استجابة إضافية.

جرعة الدواء	عدد حالات الاستجابة	النسبة من عدد الحالات المستجيبة	النسبة من عدد الحالات الكلية
٢٠-٣٠ ملغ/كغ/يوم	٢٢	%٥٠	%٤١،٥
٣٠-٤٥ ملغ/كغ/يوم	١٤	%٣١،٨	%٢٦،٥
٤٥-٦٠ ملغ/كغ/يوم	٨	%١٨،٢	%١٥
٦٠-٩٠ ملغ/كغ/يوم	٠	٠	٠

شكل (١٨) يبين توزع الاستجابة عند الحالات حسب جرعة الدواء المطبق.

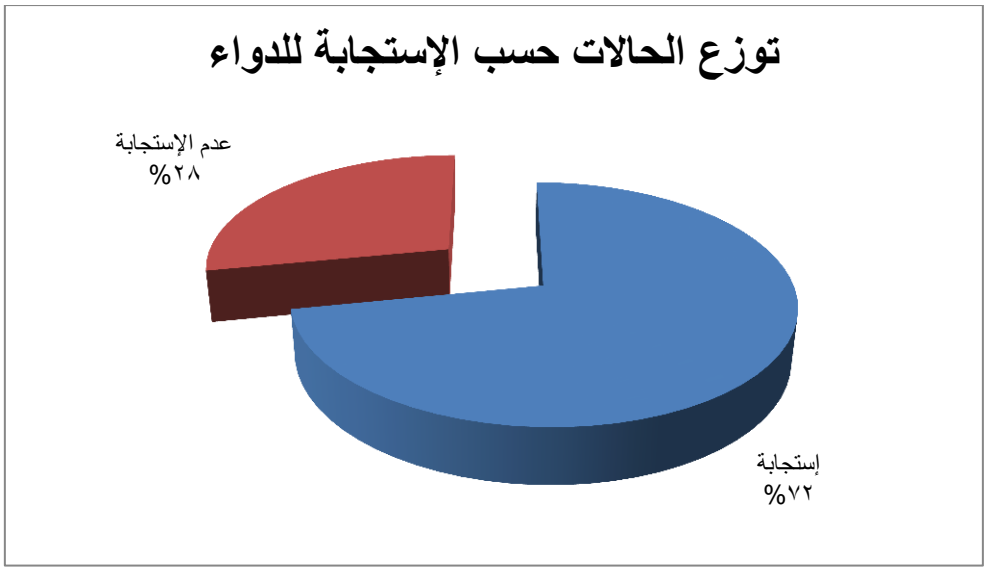


شكل (١٩) يبين توزع الاستجابة عند الحالات حسب جرعة الدواء المطبق.

- بلغ عدد الحالات غير المستجيبة للمعالجة بأي جرعة علاجية ٩ حالات بنسبة ١٧%.

فعالية الدواء	الاستجابة الكلية	عدم استجابة
عدد الحالات	٤٤	٩
النسبة من عدد الحالات الكلية	٨٣%	١٧%

شكل (٢٠) يبين توزع الحالات حسب الاستجابة للدواء.



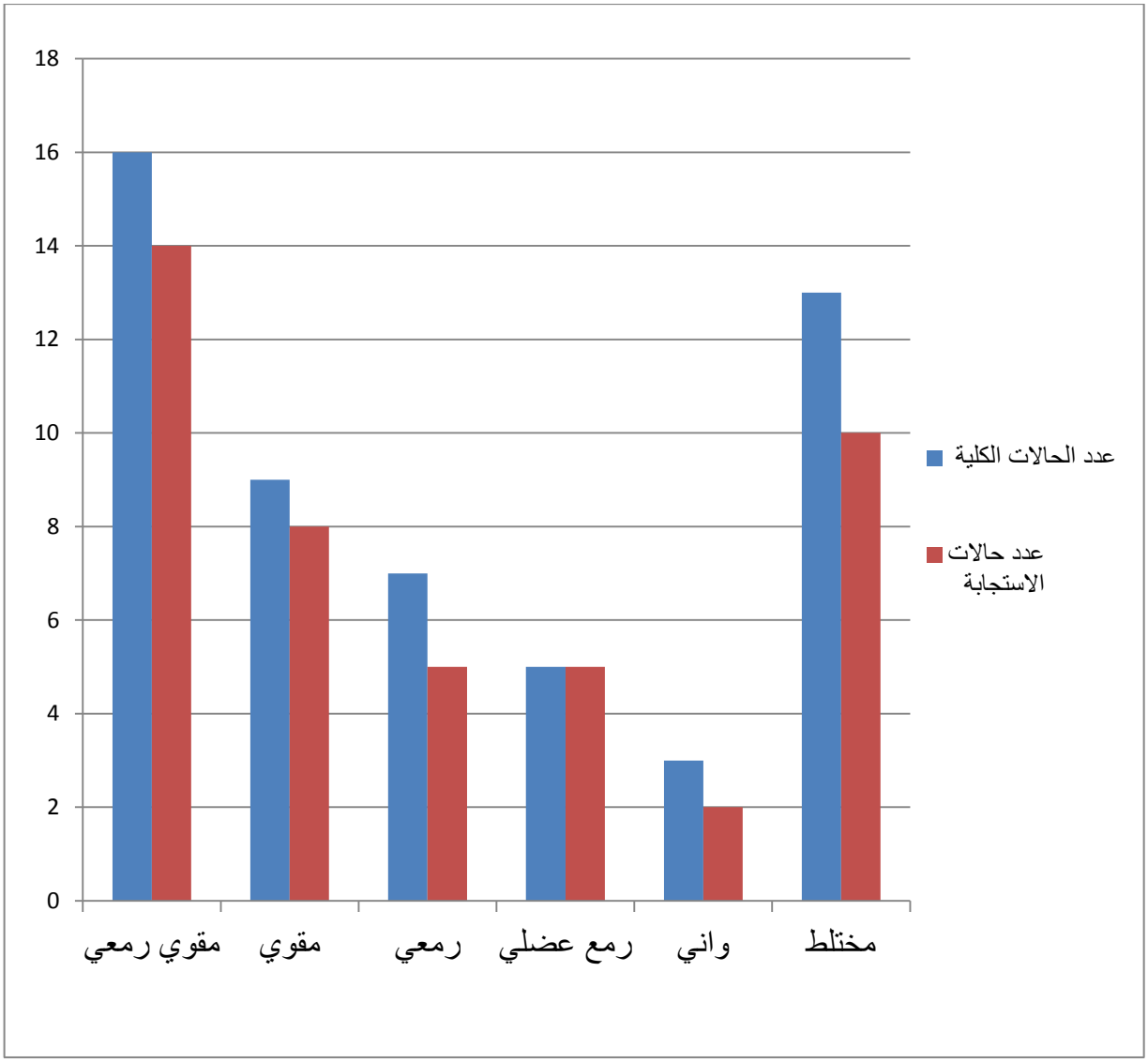
شكل (٢١) يبين توزع الحالات حسب الاستجابة للدواء.

٨- العلاقة بين الاستجابة للدواء وشكل النوب:

يُظهر الجدول التالي توزع الاستجابة للمعالجة الدوائية بالليفيتراسيتام حسب شكل النوب :

شكل النوب	عدد الحالات	عدد الحالات المستجيبة على الدواء	النسبة من عدد حالات نمط النوب	النسبة من عدد الحالات الكلية
مقوي رمعي	١٦	١٤	%٨٧،٥	%٢٦،٤
مقوي	٩	٨	%٨٨،٨	%١٥،١
رمعي	٧	٥	%٧١	%٩،٤
رمع عضلي	٥	٥	%١٠٠	%٩،٤
واني	٣	٢	%٦٦،٥	%٣،٨
مختلط	١٣	١٠	%٧٧	%١٨،٩
كافة الحالات	٥٣	٤٤		%٨٣

شكل (٢٢) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء وشكل النوب.



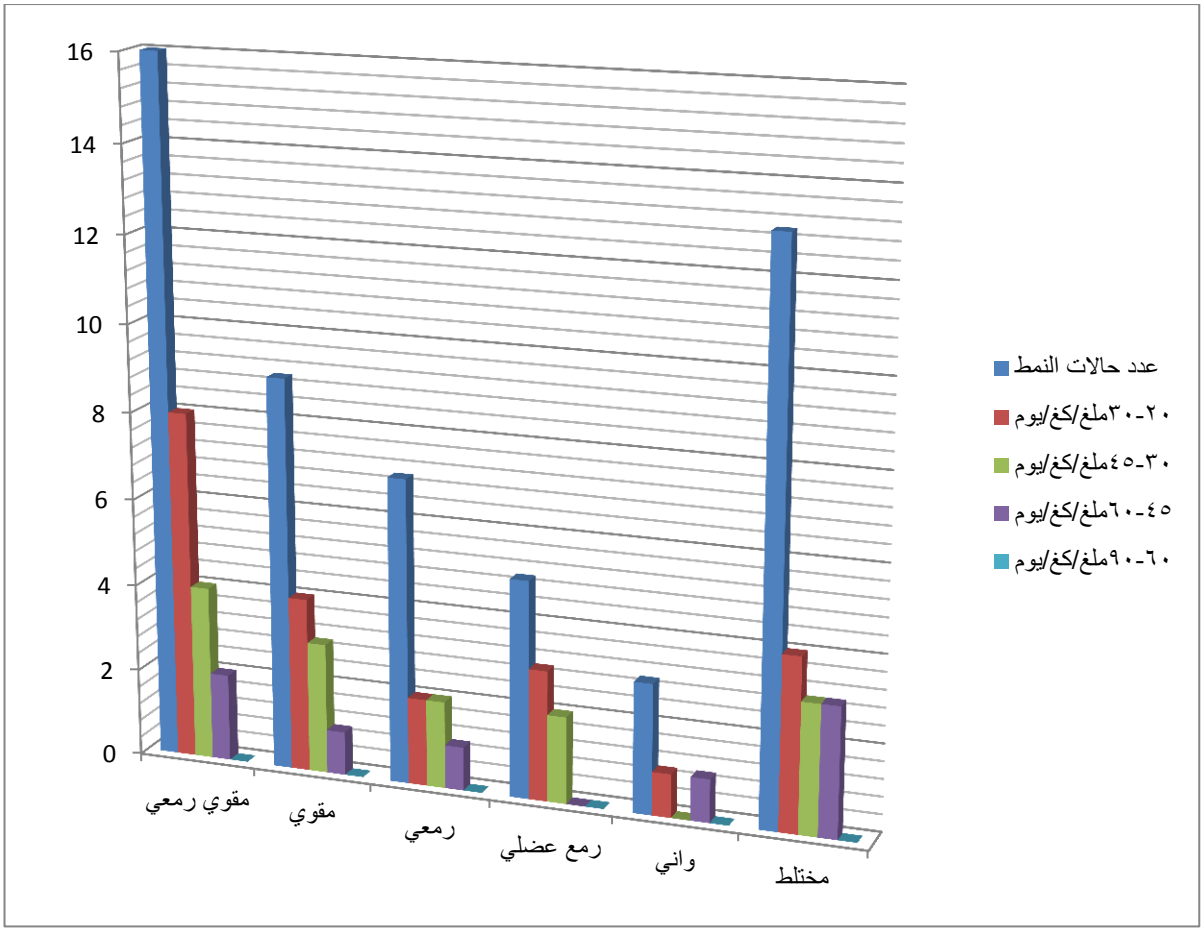
شكل (٢٣) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء وشكل النوب .

٩- العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب شكل النوب:

تمّ مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب نمط النوب عند المريض، وقد تمّ ايضاحها بالجدول التالي:

شكل النوب	عدد الحالات	جرعة الدواء								
		٢٠-٣٠ملغ/كغ/يوم		٣٠-٤٥ملغ/كغ/يوم		٤٥-٦٠ملغ/كغ/يوم		٦٠-٩٠ملغ/كغ/يوم		عدد حالات استجابة النمط الكلية	النسبة من عدد حالات النمط
		الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط		
مقوي رمعي	١٦	٨	٥٠%	٤	٢٥%	٢	١٢،٥%	٠	٠%	١٤	٨٧،٥%
مقوي	٩	٤	٤٤،٥%	٣	٣٣،٥%	١	١١%	٠	٠%	٨	٨٨،٨%
رمعي	٧	٢	٢٨،٥%	٢	٢٨،٥%	١	١٤،٥%	٠	٠%	٥	٧١%
رمع عضلي	٥	٣	٦٠%	٢	٤٠%	٠	٠%	٠	٠%	٥	١٠٠%
واني	٣	١	٣٣،٥%	٠	٠%	١	٣٣،٥%	٠	٠%	٢	٦٦،٥%
مختلط	١٣	٤	٣١%	٣	٢٣%	٣	٢٣%	٠	٠%	١٠	٧٧%
الحالات الكلية	٥٣	٢٢	٤١،٥%	١٤	٢٦،٥%	٨	١٥%	٠	٠%	٤٤	٨٣%

شكل (٢٤) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب شكل النوب .



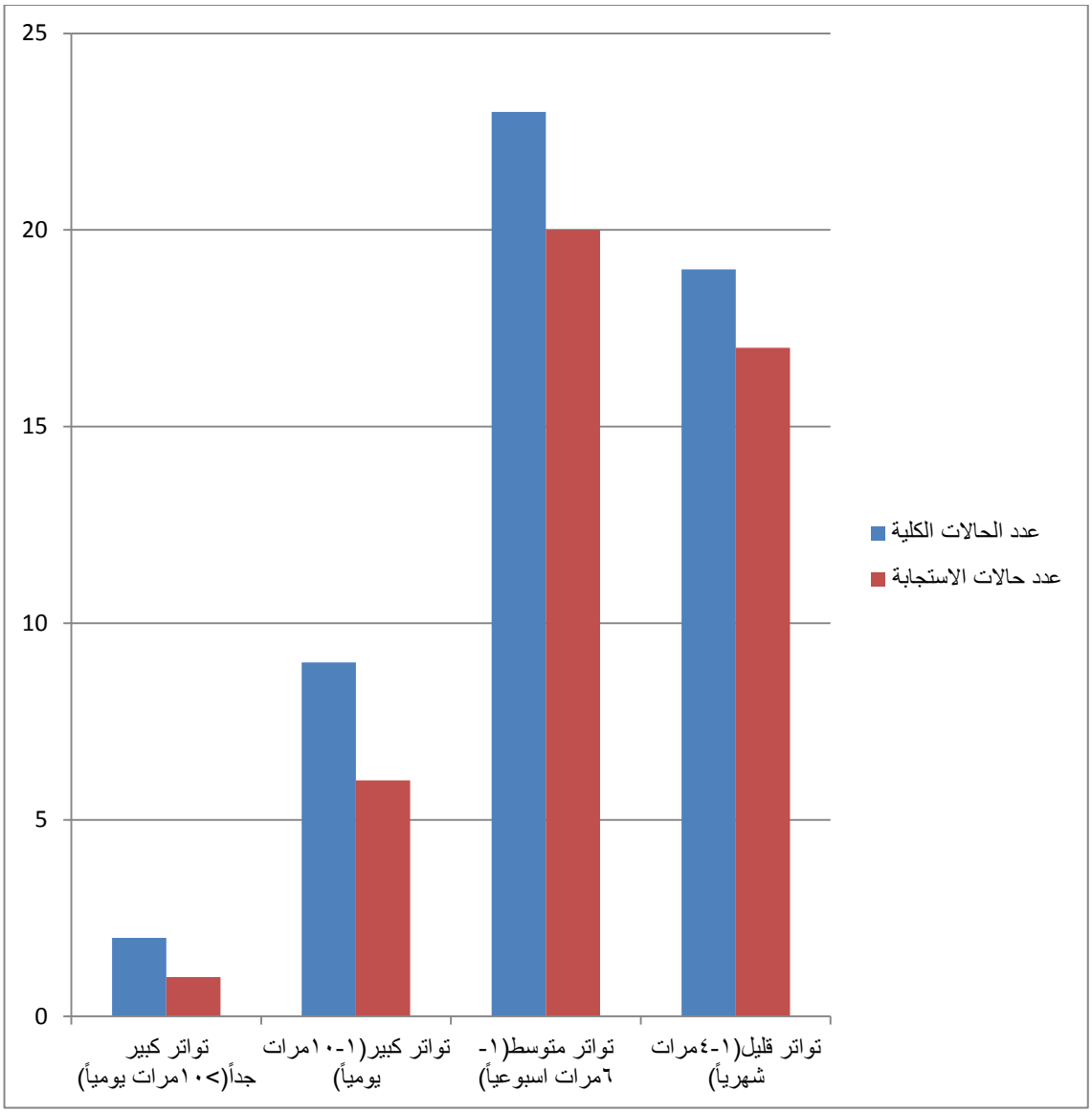
شكل (٢٥) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب شكل النوب .

١٠- العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب:

يُظهر الجدول التالي العلاقة بين الاستجابة لليفيتراسيتام حسب تواتر النوب قبل بدء المعالجة:

تواتر النوب	عدد الحالات	عدد الحالات المستجيبة على الدواء	النسبة من عدد حالات النمط	النسبة من عدد الحالات الكلية
كبير جداً >١٠ مرات يومياً	٢	١	%٥٠	%١،٩
كبير ١-١٠ مرات يومياً	٩	٦	%٦٧	%١١،٣
متوسط ١-٦ مرات اسبوعياً	٢٣	٢٠	%٨٧	%٣٧،٧
قليل ١-٤ مرات شهرياً أو أقل	١٩	١٧	%٨٩	%٣٢،١

شكل (٢٦) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و تواتر النوب .



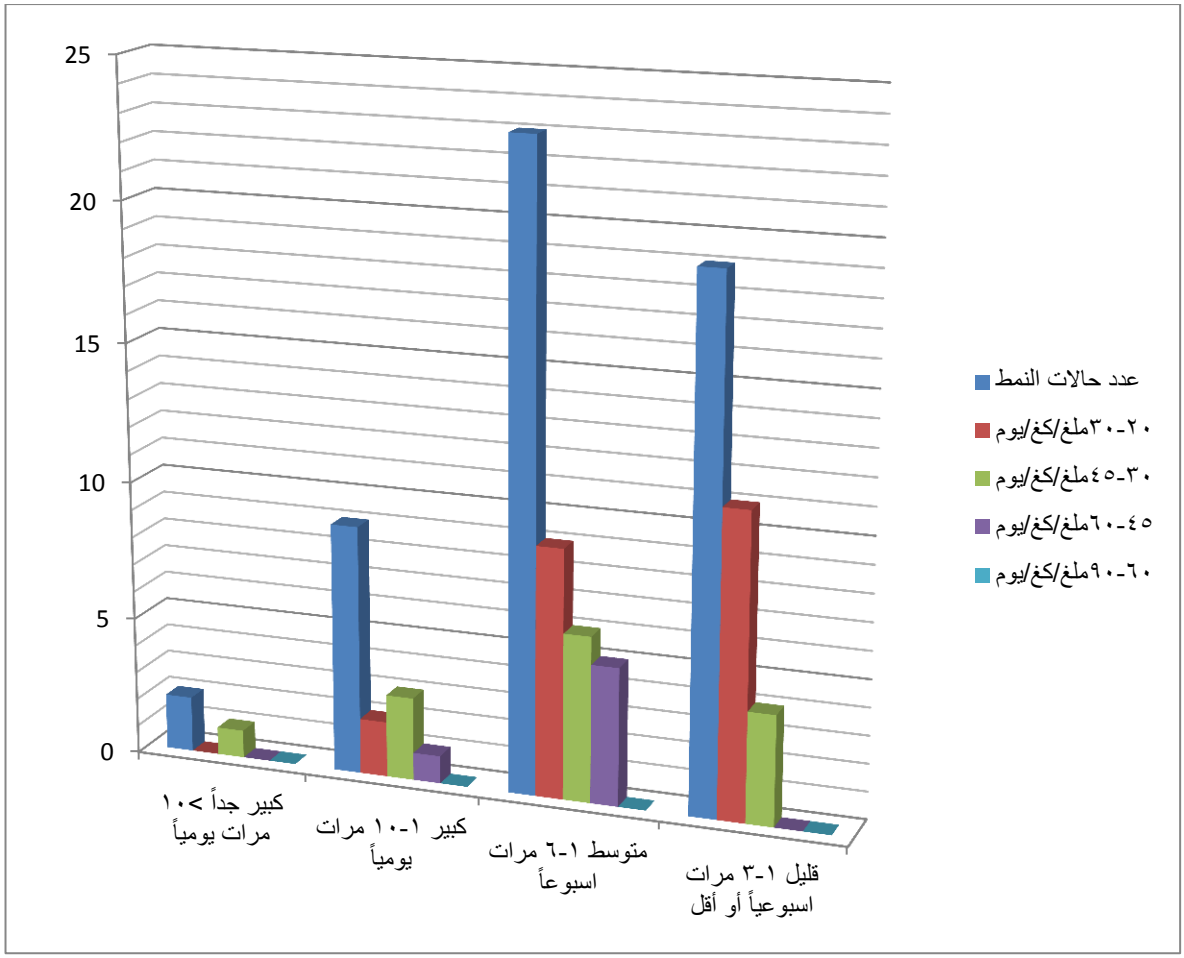
شكل (٢٧) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و تواتر النوب .

١١- العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب تواتر النوب:

تمّ مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب تواتر النوب عند المريض، وقد تمّ ايضاحها بالجدول التالي:

تواتر النوب	عدد الحالات	جرعة الدواء									
		٢٠-٣٠ملغ/كغ/يوم		٣٠-٤٥ملغ/كغ/يوم		٤٥-٦٠ملغ/كغ/يوم		٦٠-٩٠ملغ/كغ/يوم		عدد حالات الاستجابة الكلية	النسبة من عدد حالات النمط
		الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط		
كبير جداً >١٠ مرات يومياً	٢	٠	٠%	١	٥٠%	٠	٠%	٠	٠%	١	٨٧،٥%
كبير ١-١٠ مرات يومياً	٩	٢	٢٢%	٣	٣٣،٥%	١	١١%	٠	٠%	٦	٨٨،٨%
متوسط ١-٦ مرات اسبوعياً	٢٣	٩	٣٩%	٦	٢٦%	٥	٢٢%	٠	٠%	٢٠	٧١%
قليل ١-٤ مرات شهرياً أو أقل	١٩	١١	٥٨%	٤	٢١%	٢	١٠،٥%	٠	٠%	١٧	١٠٠%
الحالات الكلية	٥٣	٢٢	٤١،٥%	١٤	٢٦،٥%	٨	١٥%	٠	٠%	٤٤	٨٣%

شكل (٢٨) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب تواتر النوب .



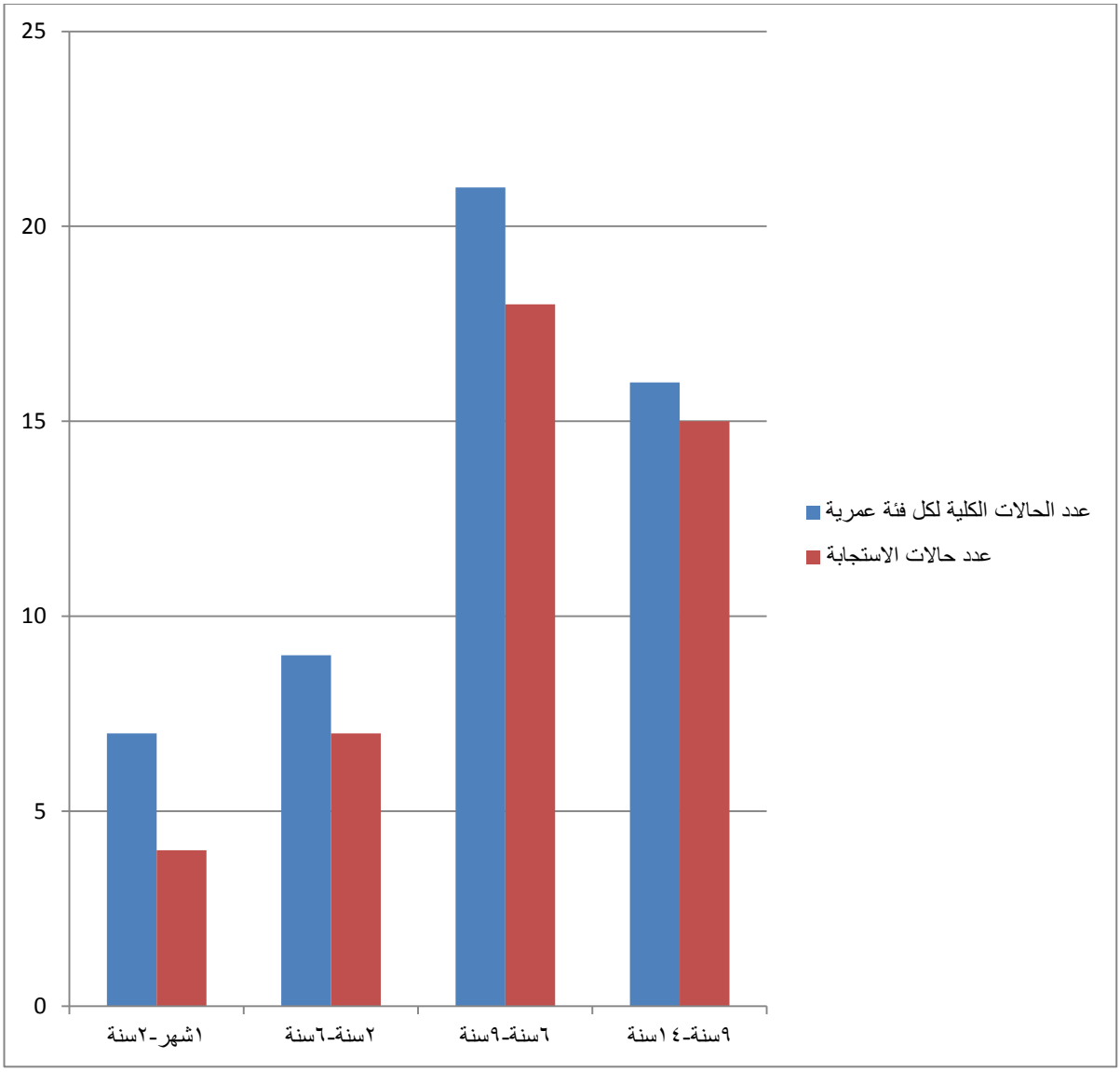
شكل (٢٩) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب تواتر النوب .

١٢- العلاقة بين الاستجابة للعلاج وسن بدء النوب:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة لليفيتراسيتام حسب سن بدء النوب :

سن بدء النوب	عدد الحالات	عدد حالات الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	النسبة من عدد الحالات الكلية
١شهر-٢سنة	٧	٤	%٥٧	%٧،٥
٢سنة-٦سنة	٩	٧	%٧٧،٨	%١٣،٢
٦سنة-٩سنة	٢١	١٨	%٨٥،٧	%٣٤
٩سنة-١٤سنة	١٦	١٥	%٩٣،٨	%٢٨،٣

شكل (٣٠) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و سن بدء النوب .



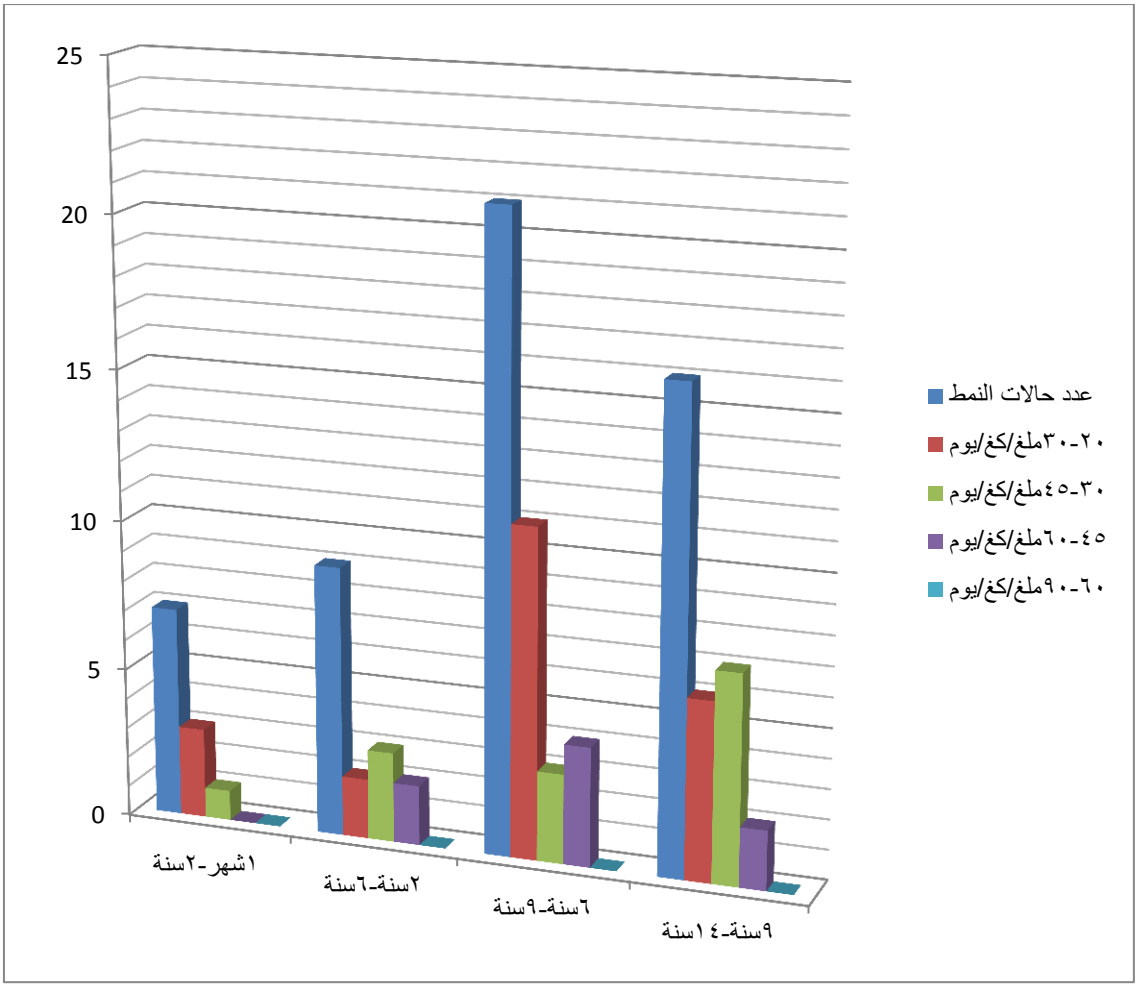
شكل (٣١) يبين العلاقة بين الاستجابة للدواء و سن بدء النوب .

١٣- العلاقة بين الاستجابة وجرعة الدواء المطبق حسب عمر البدء :

تمّ مقارنة الاستجابة عند المرضى بالجرعات المختلفة وذلك حسب عمر بدء النوب عند المريض، وقد تمّ ايضاحها بالجدول التالي:

عمر البدء	عدد الحالات	جرعة الدواء									
		٢٠-٣٠ملغ/كغ/يوم		٣٠-٤٥ملغ/كغ/يوم		٤٥-٦٠ملغ/كغ/يوم		٦٠-٩٠ملغ/كغ/يوم		عدد حالات الاستجابة الكلية	النسبة من عدد حالات النمط
		الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط	الاستجابة	النسبة من عدد حالات النمط		
١شهر-٢سنة	٧	٣	٤٢،٨ %	١	١٤،٢ %	٠	%٠	٠	%٠	٤	%٥٧
٢سنة-٦سنة	٩	٢	٢٢،٢ %	٣	٣٣،٣ %	٢	٢٢،٢ %	٠	%٠	٧	٧٧،٧ %
٦سنة-٩سنة	٢١	١١	٥٢،٤ %	٣	١٤،٢ %	٤	%١٩	٠	%٠	١٨	٨٥،٧ %
٩سنة-١٤سة	١٦	٦	٣٧،٥ %	٧	٤٣،٧ %	٢	١٢،٥ %	٠	%٠	١٥	٩٣،٧ %
الحالات الكلية	٥٣	٢٢	٤١،٥ %	١٤	٢٦،٥ %	٨	%١٥	٠	%٠	٤٤	%٨٣

شكل (٣٢) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب سن بدء النوب .



شكل (٣٣) يبين العلاقة بين جرعة الدواء والاستجابة حسب سن بدء النوب .

١٤- الآثار الجانبية:

لم تلاحظ تأثيرات جانبية هامة غير مرغوب بها عند مرضى دراستنا وذلك بالجرعات البدئية، لكن مع رفع الجرعة بشكل تدريجي أظهرت الاستبيانات وجود تأثيرات عند ٥ مرضى بنسبة ٩،٥% توزعت على الأعراض التالية:

التأثير الجانبي	عدد حالاته	النسبة	العدد الكلي لحالات التأثيرات الجانبية	النسبة المئوية للتأثيرات الجانبية
نعاس	٣	٥،٥%	٥	٩،٥%
فرط نشاط	١	٢%		
هيوجية	١	٢%		

شكل (٣٤) يبين التأثيرات الجانبية الملاحظة عند مرضى الدراسة.

كما توزعت التأثيرات الجانبية حسب الجرعة المعطاة كما يلي:

التأثير الجانبي	جرعة الدواء				عدد الحالات	النسبة
	٢٠-٣٠ملغ/كغ/يوم	٣٠-٤٥ملغ/كغ/يوم	٤٥-٦٠ملغ/كغ/يوم	٦٠-٩٠ملغ/كغ/يوم		
النعاس	٠	٠	٢	١	٣	%٥،٥
فرط النشاط	٠	٠	١	٠	١	%٢
الهيوجية	٠	٠	٠	١	١	%٢

شكل (٣٥) يبين التأثيرات الجانبية الملاحظة عند مرضى الدراسة حسب الجرعة المعطاة

لم يظهر التقييم المخبري أثناء زيارات المتابعة أيّة تبدلات مخبرية مميزة أو هامة في وظائف الكبد أو الكلية، كما لم تظهر أيّة شذوذات دموية بتعداد الكريات البيض أو الخضاب أو الصفيحات.

لم يتم تحري وجود تبدلات هرمونية مصلية نظراً لغياب الأعراض، وعدم توفر المواد اللازمة لدينا، ولسلبية الدراسات العالمية.

المناقشة والمقارنة:

- **توزع الحالات حسب الجنس:**

لاحظنا من الشكل رقم (٦) وجود أرجحية للذكور بنسبة ٦٤% ، وهذا ما يتوافق مع دراستنا النظرية التي توضح وجود ميل لإصابة الذكور بالصروع المعممة الأساسية.

- **توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب:**

بينت الدراسة شيوع الإصابة عند الفئة العمرية بين ٦-٩ سنة، وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية حول العمر عند بدء النوب.

- **توزع الحالات حسب القصة العائلية:**

وجدت القصة العائلية إيجابية بنسبة ٢٢% من الحالات، وهي مساوية تقريباً للدراسة النظرية لدينا التي بينت إمكانية إصابة الأقرباء بنسبة تصل حتى ٢٠%.

- **توزع الحالات حسب شكل النوب:**

كان النمط الأشيع للنوب في حالات دراستنا لحالات النوب المقوية الرمعية وذلك بنسبة ٣٠%، يليها حالات النوب المختلطة (وجود نمطين أو أكثر) بنسبة ٢٥% ، مع ملاحظة أنّه لم يتم تطبيق الدواء على حالات نوب الغياب وذلك لقلة الدراسات العالمية المتوفرة عن فعالية الدواء عليها.

- **توزع الحالات حسب عدد النوب:**

تمّ تصنيف الحالات حسب عدد النوب إلى ٤ مجموعات كان أشيعها ذو التواتر المتوسط (١-٦ مرات اسبوعياً) بنسبة ٤٣% كما هو موضح في الشكل رقم (١٦).

- **الاستجابة على العلاج بالليفيتراسيتام حسب الجرعة:**

تمّ اعتبار الاستجابة بالتوقف التام للنوب، وبالعودة للشكل رقم (١٨) وعند حساب إحصائية كاي مربع التي بلغت ٦,٧٢٧ ، وحيث أنّ مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار p-value بلغ ٠,٠٣٥ وهو أصغر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي:
يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في توزع حالات الاستجابة حسب جرعات الدواء لدى مرضى عينة الدراسة.
وهذه الفروق في عدد حالات الاستجابة كانت لصالح جرعة الدواء (٢٠-٣٠) ملغ/كغ/يوم وبالتالي تعتبر هذه الجرعة هي الأمثل من حيث عدد حالات الاستجابة مقارنة بباقي الجرعات الدوائية ، ومن ذلك نستنتج وجود علاقة معنوية بين جرعات الدواء والاستجابة للدواء لدى مرضى عينة الدراسة.

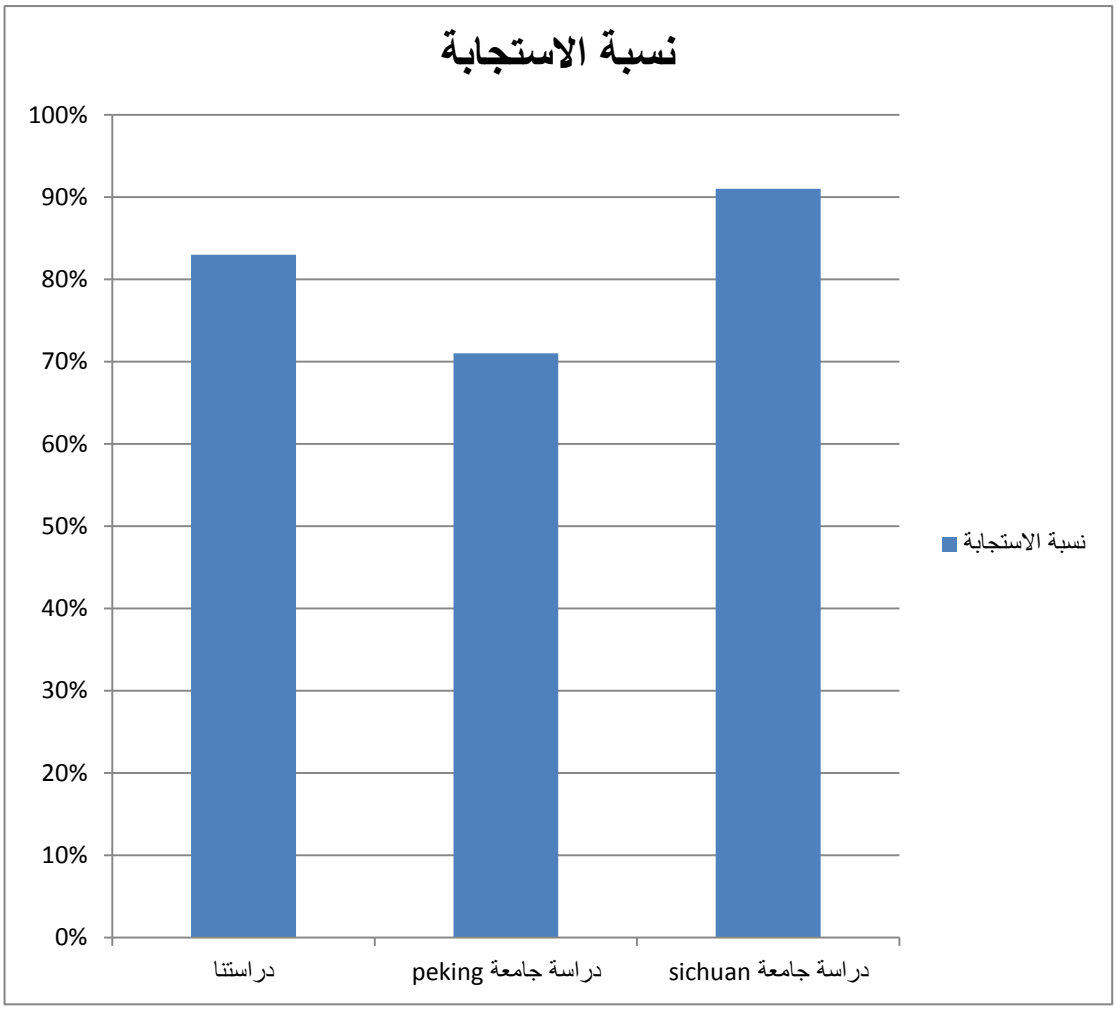
- ولمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية نوضح التالي:

الدراسة الأولى (جامعة Peking) التي تضمنت ٣١ طفلاً تمّ تطبيق الليفيتراسيتام عليهم حيث كانت الاستجابة بالغياب التام للنوب (seizure free) بنسبة ٧٠،٩% للمقارنة مع دراستنا تمّ حساب قيمة Z المحسوبة ١،٢٥ حيث مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار p-value بلغ ٠،٣١٦ وهو أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي:
لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الدراستين من حيث الاستجابة (الغياب التام للنوب).

وبنفس الطريقة تمّت مقارنة دراستنا مع الدراسة الثانية (جامعة Sichuan) والتي تضمنت ٢١ طفلاً حيث كانت نسبة الاستجابة للنوب (seizure free) ٩٠،٥%، وبحساب قيمة Z المحسوبة ٠،٩١ حيث مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار p-value بلغ ٠،٨٤٢ وهو أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي:
أيضاً لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الدراستين من حيث الاستجابة (الغياب التام للنوب).

الدراسة	دراستنا	دراسة جامعة Peking	دراسة جامعة Sichuan
العدد	٥٣	٣١	٢١
نسبة الاستجابة	%٨٣	%٧٠،٩	%٩٠،٥

شكل (٣٦) يبين الفروق بين دراستنا والدراسات العالمية.



شكل (٣٧) يبين الفروق بين دراستنا والدراسات العالمية.

- **العلاقة بين الاستجابة للدواء وشكل النوب:**

كانت نسبة الاستجابة الأكبر حسب شكل النوب للرمع العضلي بنسبة ١٠٠%، وبالعودة إلى الشكل رقم (٢٢) وعند حساب إحصائية كاي مربع التي بلغت ٣,٠٤٩ حيث مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار p-value بلغ ٠,٦٩٢ وهو أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي :
لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين شكل النوب والاستجابة للدواء لدى مرضى عينة الدراسة.
ومن ذلك نستنتج أن معدلات الاستجابة للدواء متكافئة بين أشكال النوب لدى مرضى عينة الدراسة.

- **العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة حسب شكل النوب:**

بالعودة إلى الشكل رقم (٢٤) الذي يُبين توزع حالات الاستجابة حسب الجرعة المُعطاة وفقاً لشكل النوب ولتبيان وجود علاقة إحصائية ذات قيمة تمّ حساب قيمة p-value عن طريق حساب إحصائية كاي مربع كما هو موضح بالشكل التالي:

جرعة الدواء المطبق	عدد حالات الاستجابة					
ملغ/كغ/يوم	مقوي رمعي	مقوي	رمعي	رمع عضلي	واني	مختلط
٣٠-٢٠	٨	٤	٢	٣	١	٤
٤٥-٣٠	٤	٣	٢	٢	٠	٣
٦٠-٤٥	٢	١	١	٠	١	٣
إحصائية كاي مربع	٤	١،٧٥	٠،٤	٠،٢	٠،٥٩٣	٠،٢
p-value	٠،١٣٥	٠،٤١٧	٠،٨١٩	٠،٦٥٥	٠،٧٣٥	٠،٩٠٥

شكل (٣٨) يبين اختبار العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة للدواء حسب شكل النوب.

حيث نجد أنّ مستوى المعنوية المقابل لإحصائية كاي مربع عند جميع أشكال النوب كان أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر، وهذا يدل على عدم وجود فروق معنوية في توزع معدلات الاستجابة حسب شكل النوب عند جميع جرعات الدواء، وبالتالي:
لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة للدواء حسب شكل النوب لدى مرضى عينة الدراسة.

أي لا يوجد جرعة متميزة من حيث الاستجابة متعلقة بشكل نوب محدد، ولكن بشكل عام تبقى جرعة الدواء (٢٠-٣٠) ملغ/كغ/يوم هي الأمثل من حيث عدد حالات الاستجابة مقارنة بباقي الجرعات الدوائية ككل .

- **العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب:**

أظهرت الدراسة أنّ الحالات ذوات التواتر القليل (١-٤ مرات شهرياً أو أقل) كانت لها نسبة الاستجابة الأكبر بنسبة ٨٩%، ولكن بالعودة إلى الشكل رقم (٢٦) وعند حساب إحصائية كاي مربع والتي بلغت ٤,٠٦٣ حيث أنّ مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبارp-value بلغ ٠,٢٥٦ وهو أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي :
لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين تواتر النوب والاستجابة للدواء لدى مرضى عينة الدراسة.
ومن ذلك نستنتج أن معدلات الاستجابة للدواء متكافئة بين مستويات تواتر النوب لدى مرضى عينة الدراسة.

- **العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة حسب تواتر النوب:**

بالعودة إلى الشكل رقم (٢٨) الذي يُبين توزع حالات الاستجابة حسب الجرعة المُعطاة وفقاً لتواتر النوب ولتبيان وجود علاقة إحصائية ذات قيمة تمّ حساب قيمة p-value عن طريق حساب إحصائية كاي مربع كما هو موضح بالشكل التالي:

جرعات الدواء المطبق	عدد حالات الاستجابة حسب التواتر			
ملغ/كغ/يوم	كبير جداً	كبير	متوسط	قليل
٢٠-٣٠	٠	٢	٩	١١
٣٠-٤٥	١	٣	٦	٤
٤٥-٦٠	٠	١	٥	٢
إحصائية كاي مربع		١	١،٣	٧،٨٨
p-value		٠،٦٠٧	٠،٥٢٢	٠،٠١٩

شكل (٣٩) يبين اختبار العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة للدواء حسب تواتر النوب.

حيث نجد أنّ مستوى المعنوية p-value المقابل لإحصائية كاي مربع عند تواتر النوب الكبير و تواتر النوب المتوسط كان أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر، وهذا يدل على عدم وجود فروق معنوية في توزع معدلات الاستجابة لدى كل من المرضى ذوي تواتر النوب الكبير والمرضى ذوي تواتر النوب المتوسط وذلك عند جميع جرعات الدواء ، أي أن جميع الجرعات تعطي نفس نتائج الاستجابة لدى هؤلاء المرضى ، أما بالنسبة للمرضى ذوي تواتر النوب القليل فإن إحصائية كاي مربع المحسوبة هنا بلغت ٧,٨٨ وأن مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار بلغ ٠,٠١٩ وهو أصغر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر مما يدل على وجود فروق معنوية في توزع معدلات الاستجابة لدى المرضى ذوي تواتر النوب القليل وفق جرعات الدواء وهذا الفرق كان لمصلحة جرعة الدواء الدنيا (٢٠-٣٠) ملغ/كغ/يوم حيث أن أكبر نسبة استجابة للدواء المطبق قد تحققت عند هذه الجرعة لدى المرضى ذوي تواتر النوب القليل .
لم يتم حساب إحصائية كاي مربع في حالة تواتر النوب كبير جداً لأنّ عدد الحالات المستجيبة (١) فلا يمكن إجراء مقارنة إحصائية .

- **العلاقة بين الاستجابة للعلاج وسن بدء النوب:**

كانت نسبة الاستجابة الأعظم حسب عمر بدء النوب لصالح (٩-١٤) سنة بنسبة ٩٣،٨%، ولكن بالعودة إلى الشكل رقم (٣٠) وعند حساب إحصائية كاي مربع التي بلغت ٤,٩١٥ حيث مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار p-value بلغ ٠,١٧٨ وهو أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر وبالتالي:
لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عمر بدء النوب والاستجابة للدواء المطبق لدى مرضى عينة الدراسة.

- **العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة حسب عمر البدء:**

بالعودة إلى الشكل رقم (٣٢) الذي يُبين توزع حالات الاستجابة حسب الجرعة المُعطاة وفقاً لسن بدء النوب، ولتبيان وجود علاقة إحصائية ذات قيمة تمّ حساب قيمة p-value عن طريق حساب إحصائية كاي مربع كما هو موضح بالشكل التالي:

جرعات الدواء المطبق ملغ/كغ/يوم	عدد حالات الاستجابة			
	١شهر-٢ سنة	٢-٦ سنوات	٦-٩ سنوات	٩-١٤ سنة
٢٠-٣٠	٣	٢	١١	٦
٣٠-٤٥	١	٣	٣	٧
٤٥-٦٠	٠	٢	٤	٢
إحصائية كاي مربع	١	٠،٢٨٦	٦،٣٣	٢،٨
p-value	٠،٣١٧	٠،٨٦٧	٠،٠٤٢	٠،٢٤٧

شكل (٤٠) يبين اختبار العلاقة بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة للدواء حسب عمر بدء النوب.

حيث نجد أنّ مستوى المعنوية p-value المقابل لإحصائية كاي مربع عند عمر بدء النوب (١شهر-٢سنة) و (٢-٦) سنة و (٩-١٤) سنة كان أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر، وهذا يدل على عدم وجود فروق معنوية في توزع معدلات الاستجابة لدى كل من هؤلاء المرضى وذلك عند جميع جرعات الدواء، أما بالنسبة للمرضى ذوي عمر بدء النوب(٦-٩) سنة فإن إحصائية كاي مربع المحسوبة هنا بلغت ٦,٣٣ وأن مستوى المعنوية المقابل لها في هذا الاختبار بلغ ٠,٠٤٢ وهو أصغر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر مما يدل على وجود فروق معنوية في توزع معدلات الاستجابة لدى المرضى ذوي عمر بدء النوب(٦-٩) سنة وفق جرعات الدواء وهذا الفرق كان لمصلحة جرعة الدواء الدنيا (٢٠-٣٠) ملغ/كغ/يوم حيث أن أكبر نسبة استجابة للدواء المطبق قد تحققت عند هذه الجرعة لدى المرضى ذوي عمر بدء النوب(٦-٩) سنة ، وبالتالي:
يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين جرعة الدواء المطبق والاستجابة للدواء حسب عمر بدء النوب عندما عمر بدء النوب (٦-٩) سنة.

• الآثار الجانبية:

توزعت الآثار الجانبية عند مرضى دراستنا بين النعاس و فرط النشاط و الهيوجية كما بين الشكل رقم (٣٤) ، وتوزعت التأثيرات الجانبية حسب الجرعة المعطاة كما في الشكل رقم (٣٥) وعند حساب إحصائية كاي مربع على التأثير الجانبي النعاس بلغ ٠،٥٤ وكان مستوى المعنوية المقابل له (p-value)= ٠،٦٣ أي أنّه أكبر من مستوى الدلالة المستخدم في اختبار الفرضيات البالغ ٠,٠٥ حسب معيار فيشر،

وهذا يدل على عدم وجود فروق معنوية في هذا التأثير حسب جرعات الدواء، أما بالنسبة لبقية التأثيرات فلا يمكن إجراء دراسة إحصائية عليها.

وجميع هذه الأعراض لم تتطلب إيقاف المعالجة، وكان سبب تبديل الدواء عند بعض مرضى دراستنا هو قلة الفعالية (عدم الاستجابة) وليس شدّة التأثيرات الجانبية، وقد ظهرت هذه التأثيرات بالجرعات ≤٥٠ ملغ/كغ/يوم، مع زيادة متناسبة **بالشدّة** مع ارتفاع الجرعة، أي أنّ لها علاقة طردية بالجرعة من حيث **الشدّة**.

الخلاصة:

يُمكن تلخيص ميزات الليفيتراسيتام :

١- فعّال في مُعظم أشكال النوب والصروع (مُتضمناً الاختلاجات صعبة الضبط كالرمع العضلي) .

٢- الدواء أكثر فعالية بجرعة بين ٢٠- ٤٥ ملغ/كغ/يوم.

٣- التأثيرات الجانبية الضارة بالحد الأدنى ، وعكوسة ، ولا يوجد تأثيرات ارتكاسية ذاتية التحسس مُبلّغ عنها .

٤- جرعة البدء غالباً علاجية (وهذا يُجنب المعايرات المصلية التي تكون غير مرغوبة للمريض)، كذلك لا يحتاج لمراقبات مصلية متكررة لتحري الآثار الجانبية، وسعره مقبول (آمن و اقتصادي).

٥- لا توجد تفاعلات غير مرغوبة مع الأدوية المضادة للصرع الأخرى (وهذا يجعله سهل الاستخدام بالمُشاركات الدوائية) .

٦- لا يتداخل في سوء الوظيفة الكبدية (وهذه ما تُشكل مشكلة كُبرى عند استخدام الأدوية الأخرى) .

٧- لا يوجد حالة ضارة مُرتبطة بسحب الدواء قد أُبلغ عنها .

التوصيات:

يُعتبر الليفيتراسيتام دواءاً فريداً، له العديد من الميزات التي قد تجعله البديل الواعد للأدوية المضادة للصرع المستخدمة حالياً في علاج الاختلاجات المعممة .

وجدنا في دراستنا أنّ الليفيتراسيتام فعّال في علاج الاختلاجات المعممة الأساسية مع آثار جانبية قليلة وخفيفة، ونسبة استجابة وصلت حتى ٨٣% ،الجرعة الفعالة غالباً هي الجرعة البدئية ٢٠-٣٠ملغ/كغ/يوم، ولا فائدة من رفع الجرعة فوق ٦٠ملغ/كغ/يوم حيث تترافق مع زيادة التأثيرات الغير مرغوب بها، هذه الميزات تجعله منافساً للفالبروات كخط أول في معالجة الاختلاجات المعممة الأساسية،

نقترح إجراء دراسات بعدد مرضى أكبر، وطبعاً لفترة أطول، تضم مختلف أشكال وأنماط هذه الاختلاجات، مع دراسات مقارنة بين الليفيتراسيتام و مختلف الأدوية المستخدمة حالياً، مع دراسة المشاركات الدوائية معه في حال الاختلاجات المعندة والصعبة الضبط.

المراجع:

1. Gumnit RJ, Leppik IE. The epilepsies. In: Rosenberrg R (ed). Comprehensive Neurology. New York: Raven Press1991; pp:311-356.

2. Chiang VW. Textbook of Pediatric Emergency Medicine, fourth edition. Chapter 70-Seizures. In: Fleisher GR, Ludwig S (eds). Philadelphia: Williams & Wilkins 2000; pp: 573-579.

3. Glaze DG. Epilepsy. In: Johnson KB, Oski FA (eds). Oski's Essential Pediatrics. Philadelphia: Lippincott-Raven1997; pp: 607-611.

4. Fountain N.B., Lothman E.W.: Pathophysiology of status epilepticus. *J ClinNeurophysiol* 1995;PP : 326-342.

5. Jonas J, Vignal JP, Baumann C, Anxionnat JF, Muresan M, Vespignani H, Maillard L, Effect of hyperventilation on seizure activation: potentiation by antiepileptic drug tapering, J NeurolNeurosurg Psychiatry . 2010 Jun 20.pp: 247-252.

6. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross J, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser T, Mathern G, Mosh_ S,Nordli D, Plouin P, Scheffer I. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Epilepsia, 2005–2009; PP :676–685.

7. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon 2003;pp:426–478.

8. Reuter D, Brownstein D. Common emergent pediatric neurologic problems. Emerg Med ClinNorth Am 2002;pp155–176.

9. Commission on Diagnostic Strategies .Recommendations for Functional Neuroimaging of Person With Epilepsy. Epilepsia 2000؛pp1350-1356.

10. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy . Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy . Epilepsia 1997;pp1255-1256.

11. Blume WT.Current trends in electroencephalography . CurrOpinNeurol 2001؛pp193-197.

12. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrileseizure in children. Neurology 2000;pp : 616–623.
13. Cross JH, Jayakar P, NordliD, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia.* 2006;pp:952-959.

14. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008;pp:501-539.

15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; PP: 676-685.

16. Gallentine WB, Mikati MA. Genetic generalized epilepsies. J ClinNeurophysiol 2012; PP: 408-419.

17. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; pp:389-399 .

18. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; pp:489-501.

19. *Panayiotopoulos CP*, Obied T, Wahhed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. Brain 1989; pp:1039-1056.

20. Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. Idiopathic generalized epilepsies. London: John Libbey& Co.,2006.

21. Chin PS, Miller JW. Ictal head version in generalized epilepsy. *Neurology* 2004; pp :370–372.

22. Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Elwes RD et al. Coexistence of temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. Neurology 1999; pp:490-495.

23. Engel J Jr.A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology . Epilepsia 2001 ;pp:796-803.
24. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. Gilman S, ed. Medlink Neurology. San Diego, CA: Arbor Publishing, 2002.

25. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures. In: Gilman S, ed. Medlink Neurology. San Diego, CA: Arbor Publishing, 2002.

26. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. Nat Rev Neurosci, 2002; pp:371-182.

27. *Panayiotopoulos CP*. Absence epilepsies. In: Engel JJ, Pedley TA, eds. Epilepsy: A comprehensive Textbook. Vol. III. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: PP: 327-346.

28. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5 year prospective study. Epilepsia 1994; pp: 285-296.

29. Grunewald RA, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. A review. Arch Neurol 1993; pp: 594-598.

30. Tassinari CA, Rubboli G, Michelluchi R. Epilepsy with myoclonic absence. In: Gilman S,ed. Medlink Neurology. San Diego, CA: Arbor Publishing, 2002.

31. Sullivan JE, Dlugos DJ. Idiopathic Generalized Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*2004; PP: 231-242.

32. *Panayiotopoulos* CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. Pediatr Drugs 2001;pp :379-403.

33. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. Epilepsia 2001; pp: 295-304.

34. SATO S, WHITE BG, PENRY JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. Neurology 1982; PP:157-163.

35. Mikkelesn B, Birket-Smith E, Bradt S et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences,

bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. Arch Neurol 1976; PP :322-325.

36. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy [In Process Citation]. Paediatr Drugs 2000; PP:299-330.

37. Biraben A, Allain H, Scarabin JM et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology 2000 ; PP:1758.

38. Montouris G, Biton V, Rosenfeld W,and the Topiramate YTC\YTCE study group. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Epilepsia 2000; pp: 77-81.

39. Bassel AK. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;pp :507–523.

40. Czapinski PP, Czapinska EM. The effectiveness of levetiracetam in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2004 PP:141.

41. Usery J, Michael L, Sills A, Finch C. A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. J NeuroOnchol 2010;pp :251-260.

42. Haria M and Balfour JA. Levetiracetam. CNS Drugs 1997;pp :159-164.

43. French JA, KannerAM,Bautista J, et al. American Academy of Neurology Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee, American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Efficacy and tolerability of the newantiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*2004 ;pp :410–423.

44. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *ClinPharmacokinet*2004; pp :707–724.

45. Patselas PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. ClinPharmacokinet 2004; pp :707-24.

46. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J,

Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer
JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of thenew antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurol 2004;PP :1261–1273.

47. Carol MU, Allen T, Joseph S. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures.Neuropsychiatr Dis Treat 2009;pp :467–476.

48. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Nat AcadSci U S A* 2004;pp :9861–9866.

49. Levetiracetam summary of product characteristics. UCB Pharma, February 2004.

50. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Rilter FJ, Jensen GM, et al. Efficacy and safety of Levetiracetam in children with partial seizures: an open-tabel trail. Epilepsia 2002; pp :518-524.

51. Jarrar RG, Buchhalter JR, Therapeutics in pediatric epilepsy, The new antiepileptic drugs and the ketogenic diet. Mayo ClinProc 2003; pp: 359-370.

52. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;PP:55–57.

53. Crain I, Haltonk. Genetics of human aggressive behavior. Hum Genet 2009; pp:110-113.

54. Gidal BE, Sheth RD, Magnus L, et al. Levetiracetam does not alter body weight: analysis of randomised, controlled clinical trials. *Epilepsy Res* 2003;PP :121–126.