الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دراسة نتائج تطبيق التوبيرامات كدواء معياري في تدبير الأطفال المصابين بصرعٍ غير مستجيب جزئي أو معمّم حسب الآليّة الإمراضيّة وإظهار الجرعات المناسبة و التأثيرات الجانبيّة المُرتبطة بالجرعة

أطروحة أُعدّت لنيل شهادة الدكتوراه في الأمراض العصبية عند الأطفال

إعداد

علاء يوسف حبيب

بإشراف الأستاذ الدكتور

سمير بقلة

2022

الإهداء

إلـــــــــى

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

إلـــــــــى

من تعاهدت معها على إكمال مشوار العمر بحب وسلمتها قلبي طوعاً...زوجتي

ورفيقة دربي (ميس)

إلـــــــــى

شعاعي الأمل الذين أنارا بيتنا, والطيرين الصغيرين في عشنا الدافئ.....طفلي

(غدير , يوشع)

إلـــــــــى

من جمعني معهم ذكريات الطفولة وشاركوني ببراءة ابتساماتي وآهاتي...أخوتي

(ميسا– ميس– أديب– رنا)

إلـــــــــى

أصدقائي وزملائي

إلـــــــــى

وطني سورية

علاء

كلمة شكر

وتمر السنوات.....

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.

والأستاذة الدكتورة لينا خوري صاحبة القلب المعطاء رئيسة قسم الأطفال لما تبذله من جهود جبارة ولما منحتنا إياه من العلم والمحبة.

أسأل الله أن يديم عليكم الصحة ويزيدكم من علمه وفضله.

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

المحتويات

الإهداء I

قائمة الجداول List of Tables IX

فهرس الاختصارات List of Abbreviations XI

الملخص XIV

1-تمهيد Preface 1

1-1- خلفية البحث 1

الفصل الأول الدراسة النظرية والمرجعية 3

2- المقدمة: 4

2-1- تعاريف Definitions: 4

2-2- الفِيزيولوجيا المَرَضِيَّة Pathophysiology: 4

2-3-تصنيف النوب Classification: 5

2-4-التشخيص Diagnosis: 6

2-5-تدبير النوب بشكلٍ عامٍ: 8

3-الصروع المعنّدة (RE) : 9

3-1-تعريف الصرع المعنّد RE : 9

3-2-مخاطر الصرع المعنّد أو غير المضبوط: 11

3-3-الموت المفاجئ غير المتوقع في الصرع (SUDEP) : 11

3-4-المشعرات التنبؤيّة للصرع المعنّد : 12

3-5-الآليّات الإمراضيّة أو المسببّات: 14

3-5-1-متلازمة اوتاهارا Ohtahara Syndrome: 17

3-5-3-التشنج الطفلي Infantile Spasms : 19

3-5-4-الصرع الرمع العضلي الوخيم في الطفولة Severe Myoclonic Epilepsy In Infancy أو متلازمة درافيت Dravet Syndrome: 21

3-5-5-متلازمة لينوكس غاستو Lennox Gastaut Syndrome (LGS) : 22

3-5-6-عوز البيوتينداز Biotinidase Deficiency : 24

3-5-7-متلازمة راسموسين Rasmussen Syndrome 24

3-5-8-صرع الرمع العضلي المترقي: 25

3-5-9-التهاب الدماغ المصلّب الشامل تحت الحاد Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE): 27

3-5-10-متلازمة عوز ناقل الغلوكوز النمط 1 (GLUT1-DS) 28
3-5-11-الصرع المستجيب للبيريدوكسين Pyridoxine-Responsive Epilepsy (PRE):.....29
3-5-12-متلازمات الصرع الإنعكاسي Reflex Epilepsy Syndromes (RES): 31
3-6-النمط الزمني للتّعنيد في الصرع: 32
3-7-الآليّات الكامنة وراء التعنيد في الصرع: 32
3-8-مقاربة طفلٍ مصابٍ بالصرع المعنّد:.....34
3-8-1-هل يعاني المريض حقاً من الصرع؟.....35
3-8-2-ما هو السبب أو التشخيص الأساسي؟ 37
3-8-3-هل الصرع حقاً معنّد؟.....38
3-9-إعادة تقييّم تشخيص الصرع المعنّد: 41
3-9-1-التقييّم السريري: 41
3-9-2-الإستقصاءات: 42
3-9-2-1-إجراءات التشخيص للاضطرابات الاستقلابيّة:.....43
3-9-2-2-الإختبارات الجينيّة:.....43
3-9-2-3-تخطيط كهربيّة الدماغ (EEG) : 44
3-9-2-4-التصوير العصبي Neuroimaging: 44
3-10-مبادئ التدبير: 46
3-10-1-الرعاية الشاملة:.....46
3-10-2-المعالجة: 47
3-10-2-1-العلاج الدوائي بالأدوية المضادة للصرع AEDs: 48
3-10-2-2-المراقبة العلاجيّة للأدويّة.....52
3-10-2-2-أدوية جديدة مضادة للصرع: 53
3-10-2-3-العلاج المناعي:.....53
3-10-2-4-العلاج الإستقلابي:.....54
3-10-2-5-تنبيه العصب المبهم Vagus Nerve Stimulation (VNS):.....55
3-10-2-6-الحمية الكيتونيّة The Ketogenic Diet: 56
3-10-2-7-جراحة الصرع Surgery:.....58
3-10-2-8-معالجات قيد الدراسة: 60

4-التوبيرامات Topiramate (TPM).....62
4-1-علم العقاقير:.....62
4-2-الاستطبابات والاستخدام:.....63
4-3-آليّات العمل:.....63
4-4-الحركيّة الدوائيّة:.....64
4-5-التأثرات الدوائيّة:.....65
4-5-1-تأثير التوبيرامات في الأدوية الأخرى:.....65
4-5-2-تأثير الأدوية الأخرى في التوبيرامات:.....65
4-6-التأثيرات الجانبيّة الضارة:.....65
4-6-1-التأثيرات المعرفيّة:.....66
4-6-2-فقدان الوزن وفقدان الشهيّة:.....66
4-6-3-النعاس والتعب:.....66
4-6-4-تأثيرات مثبطة للأنهيدراز كاربونيك:.....67
4-6-4-1-الحصيّات الكلوية:.....67
4-6-4-2-حماض الدم الاستقلابي:.....67
4-6-5-اضطرابات المزاج:.....67
4-6-6-الذهان:.....68
4-6-7-الطفح الجلدي:.....68
4-6-8-التأثيرات الجهازيّة غير شائعة:.....68
4-6-9-نقص التعرق:.....68
4-6-10-الاعتلال الدماغي:.....68
4-8-الجرعة المُفرطة:.....69
4-9-مضادات الإستطباب:.....69
4-10-الاستخدام العملي للتوبيرامات:.....69
4-11-الجرعات البدئيّة:.....70
5- مسوغات البحث Research Justifications.....70
الفصل الثاني.....71
منهج البحث واجراءاته.....71
(القسم العملي).....71

6- المواد Materials 72
6-1-جمهرة الدراسة 72
6-4-أهداف البحث : 72
6-5-مكان الدراسة: 72
6-6-المخطط الزمني للدراسة : 72
6-7-تصميم البحث : 73
7-الطرائق Methods 73
7-1-الإعتبارات الأخلاقيّة : 75
7-2-التحليل الإحصائي: 75
بماذا تميزت دراستنا عن الدراسات القديمة 77
الفصل الثالث 78
8-النتائج Results 79
8-1-سير الدراسة 79
8-2-توزع الحالات: 79
8-2-1-توزع الحالات حسب الجنس والعمر عند بدء الدراسة: 79
8-2-2-توزع الحالات حسب القصة العائليّة: 80
8-2-3-توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب: 81
8-2-4-توزع الحالات حسب التطوّر الروحي الحركي: 82
8-2-5-توزع الحالات حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ: 82
8-2-6-توزع الحالات حسب شذوذات تخطيط كهربيّة الدماغ قبل إعطاء التوبيرامات: 83
8-2-7-توزع الحالات حسب نوع الصرع : 83
8-2-8-توزع الحالات حسب نمط النوب: 84
8-2-9-توزع الحالات حسب تواتر النوب: 84
8-2-10-توزع الحالات حسب الآليّة الإمراضية: 84
8-2-11-توزع الحالات حسب الأسباب العرضيّة: 85
8-2-11-توزع الحالات حسب نمط المتلازمة الصرعيّة: 86
8-2-12-توزع الحالات حسب عدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة: 86
8-2-13-توزع الحالات حسب الاستجابة: 87
8-3-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب الجرعة: 88
8-3-1-العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض: 89
8-3-2-العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند الدراسة: 89
8-3-3-العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدّة المرض: 90

8-3-4-العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب: 91
8-3-5-العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب: 93
8-3-6-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والتطوّر الروحي الحركي: 94
8-3-7-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ: 94
8-3-8-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و موجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ: 97
8-3-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونوع الصرع: 97
8-3-10-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والآليّة الإمراضية: 98
8-3-11-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والأسباب العرضيّة: 99
8-3-12-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونمط المتلازمة الصرعيّة: 100
8-3-13-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وعدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة: 102
8-4-الآثار الجانبيّة: 104
9-المناقشة Discussion 107
9-1-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات: 107
9-2-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب الجرعة: 109
9-3-العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض: 110
9-4-العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند بدء الدراسة: 110
4-13-2-3 العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدة المرض: 110
9-5-العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب: 111
9-6-العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب: 112
9-7-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والتطوّر الروحي الحركي: 112
9-8-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ: 112
9-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ: 114
9-10-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونوع الصرع: 114
9-11-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و الآليّة الإمراضية: 115
9-12-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و الأسباب العرضيّة: 116
9-13-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و نمط المتلازمة الصرعيّة: 116
9-14-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الأدوية المضادة للصرع المستخدمة: 117
9-15-الآثار الجانبيّة: 118
9-15-1-العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة وجرعة الدواء: 119
9-15-2-العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة و المشاركات الدوائية: 119
الخاتمة الاستنتاجات والتوصيات 120
10-1-الخاتمة 121
10-2-الاستنتاجات Conclusions 121
10-3-المقترحات Suggestions 123
المراجع References 124
الملاحق Appendices 136

أولاً: الملحق رقم (1) : 136
استمارة استبيان خاصة بمرضى الصرع المعنّد: 136
ثانياً: الملحق رقم (2):.....138
الموافقة المستنيرة للبحث العلمي:.....138
Abstract : 140

قائمة الجداول List of Tables

الجدول **الصفحة**

جدول رقم (1) تصنيف النوب الصرعية.....5
جدول رقم (2) العوامل التي تُنبئ بتطوّر النوب المقاومة: 12
جدول رقم (3) أسباب النوب غير القابلة للعلاج بشكل عام: 15
جدول رقم (4) المسببات الشائعة للصرع المعنّد عند الأطفال: 15
جدول رقم (5) أسباب الحوادث الانتيابيّة غير الصرعيّة الأكثر شيوعاً عند الأطفال:.....35
جدول رقم (6) الدلائل السريريّة التي تُوجه نحو الاضطرابات الاستقلابيّة الخلقيّة عند الأطفال: 38
جدول رقم (7) بعض أسباب المقاومة الكاذبة للعلاج بالأدوية المضادة للصرع:.....39
جدول رقم (8) العوامل المُحرضة للنوب أو التي تُخفض عتبة الاختلاج:.....40
جدول رقم (9) التقييّم السريري لطفلٍ مصابٍ بالصرع المقاوم: 41
جدول رقم (10) استقصاءات خاصة لتحديد موقع الآفة المولدة للصرع:.....46
جدول رقم (11) يبين أليّات عمل الأدوية المضادة للصرع:.....49
جدول رقم (12) المشاركات الدوائية المقبولة أو المفضلة:.....51
جدول رقم (13) يوضح بعض المعالجات المستخدمة في حالات الصرع المُعند والتي تستجيب للعلاج 54
جدول رقم (14) جراحة الصرع - الإجراءات العلاجيّة:.....59
جدول رقم (15) يبين الخيارات العلاجيّة الجديدة لعلاج الصرع المقاوم للعلاج 60
جدول رقم (16) يوضح توزع الحالات حسب الجنس:.....79
جدول رقم (17) يوضح توزع الحالات حسب العمر عند بدء الدراسة:.....80
جدول رقم (18) يوضح توزع الحالات حسب العمر احصائياً:.....80
جدول رقم (19) يوضح توزع الحالات حسب القصة العائلية:.....80
جدول رقم (20) يوضح توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب.....81
جدول رقم (21) يوضح متوسط العمر عند بدء النوب.....81
جدول رقم (22) يوضح مدّة المرض.....81
جدول رقم (23) يوضح متوسط مدّة المرض.....82
جدول رقم (24) يوضح توزع الحالات حسب التطوّر 82
جدول رقم (25) يوضح توزع الحالات حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ.....82
جدول رقم (26) يوضح توزع الحالات حسب شذوذات تخطيط كهربيّة الدماغ قبل إعطاء التوبيرامات.....83
جدول رقم (27) يوضح توزع الحالات حسب نوع الصرع.....83

جدول رقم (28) يوضح توزع الحالات حسب نمط النوب.....84
جدول رقم (29) يوضح توزع الحالات حسب تواتر النوب.....84
جدول رقم (30) يوضح توزع الحالات حسب الآليّة الإمراضية.....85
جدول رقم (31) يوضح توزع الحالات حسب الأسباب العرضيّة.....85
جدول رقم (32) يوضح توزع الحالات حسب نمط المتلازمة الصرعيّة.....86
جدول رقم (33) يوضح توزع الحالات حسب عدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة.....86
جدول رقم (34) يوضح توزع الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة.....87
جدول رقم (35) يوضح توزع الحالات حسب الاستجابة.....87
جدول رقم (36) يوضح توزع حالات الاستجابة حسب الجرعة.....88
جدول رقم (37) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض.....89
جدول رقم (38) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند الدراسة.....90
جدول رقم (39) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدّة المرض.....91
جدول رقم (40) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب.....92
جدول رقم (41) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب.....93
جدول رقم (42) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والتطور الروحي الحركي.....94
جدول رقم (43) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ.....95
جدول رقم (44) يوضح موجودات تخطيط كهربيّة الدماغ بعد اعطاء التوبيرامات.....96
جدول رقم (45) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ.....97
جدول رقم (46) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونوع الصرع.....98
جدول رقم (47) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والآليّة الإمراضية.....99
جدول رقم (48) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والأسباب العرضيّة.....100
جدول رقم (49) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط المتلازمة الصرعيّة.....101
جدول رقم (50) يوضح الجرعات الدوائيّة الوسطية لحالات الاستجابة لكل متلازمة صرعية.....102
جدول رقم (51) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وعدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة.....103
جدول رقم (52) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونوع الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة.....103
جدول رقم (53) يوضح عدد التأثيرات الجانبيّة عند استخدام التوبيرامات.....104
جدول رقم (54) يوضح توزع التأثيرات الجانبيّة عند استخدام التوبيرامات من حيث النوعية.....105
جدول رقم (55) يوضح توزع التأثيرات الجانبيّة حسب الجرعة المُعطاة.....106
جدول رقم (56) يُظهر مقارنة حالات الاستجابة بين دراستنا والدراسات القديمة.....108
صورة رقم (1) بنية التوبيرامات:.....62

فهرس الاختصارات List of Abbreviations

(مرتبة حسب الأحرف)

AEDs: Antiepileptic drugs

ACTH: Adrenocorticotropic Hormone

ATP : Adenosine triphosphate

ABCB1 : ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1

CT: Computed Tomogaphy

CNVs : Copy Number Variations

CSF : Cerebrospinal fluid

CSWS: Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep

DNA : Deoxyribonucleic Acid

DRE: Drug-resistant epilepsy

DBS : Deep Brain Stimulation

EEG-fMRI : electroencephalography with functional magnetic resonance imaging

EEG: Electroencephalography

ESL : Eslicarbazepine

FDA : Food and Drug Administration

fMRI : Functional Magnetic Resonance Imaging

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

FIRES: Febrile infection-related epilepsy syndrome.

GLUT1-DS: Glucose Transporter Type-1 Deficiency Syndrome

GABA: Gamma aminobutyric acid

GAMT : Guanidinoacetate methyltransferase

IVIG : Intravenous immunoglobulin

ICES: International Classification of Epileptic Seizures

ILAE: International League Against Epilepsy

JME : juvenile myoclonic epilepsy

KD : Ketogenic Diet

LGS : Lennox Gastaut Syndrome

LCM : Lacosamide

MDR1 : Multidrug-Resistance protein1

MRI: Magnetic Resonance Imaging

Mbp : Megabyte per second

MEG: Magnetoencephalography

NMDA : N-methyl-D-aspartate receptor

PET : Positron emission tomography

PRE : Pyridoxine-Responsive Epilepsy

PEHO: Progressive Encephalopathy with edema, Hypsarrhythmia, and Optic atrophy

PICO: Evidence Based Medicine

PNES: Psychogenic Nonepileptic Seizures

PER : Perampanel

RES : Reflex Epilepsy Syndromes

RE: Resistant Epilepsies

RUF : Rufinamide

RET : Retigabine

SSPE : Subacute Sclerosing Panencephalitis

SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy

SPECT : Single-photon emission tomography

SISCOM: Subtraction ictal-interictal SPECT coregistered to MRI

SV2A : Synaptic vesicle glycoprotein 2A

SCN2A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 2

STR : Stiripentol

SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors

TSC: Tuberous sclerosis complex

TMS : Tandem mass spectrometry

TPM : Topiramate

TDM : Time-division multiplexing

VNS : Vagus nerve stimulation

الملخص

تُعدّ الاختلاجات المُعنّدة من أهمّ التحديّات التي تُواجه أطباء العصبيّة وخاصةً عند الأطفال لِما لها من أثرٍ سلبيٍ في تطوّر الطفل الروحيّ والسلوك الاجتماعي والتّعليم, ممّا ينعكس على نوعيّة الحياة للطفل والأهل.

ونظراً لعدم وجود بروتوكولٍ واضحٍ حول تدبير الأطفال المصابين بصرعٍ مُعنّدٍ على المعالجة الدوائيّة, واعتماد المعالجات الحاليّة على تجارب شخصيّةٍ في تدبير الصرع المُعنّد, ولعدم توفّر عدّة أدويةٍ نوعيّةٍ في بلدنا بسبب صعوبة تأمينها أو التكلفة المرتفعة لها, لذلك نحن بحاجةٍ ماسّةٍ لإيجاد دواءٍ فعّالٍ في تدبير مختلف أنماط النوب المُقاومة على الأدوية الجزئيّة منها والمُعممّة.

يُعدّ التوبيرامات دواءً مضاداً للصرع حديثاً نسبيّاً من أدوية الجيل الثاني, مع استخدامٍ واسعٍ عند البالغين والأطفال الكبار في تدبير مختلف أنماط النوب الاختلاجيّة والمتلازمات الصرعيّة.

على الرغم من أنّ أغلبية الدراسات السابقة أظهرت فعاليّة التوبيرامات في تدبير النوب الاختلاجيّة عند الأطفال الكبار والبالغين, لكن كانت الدراسات على الأطفال الصغار قليلةً نسبياً, لذلك هدفت هذه الدراسة إلى تقييّم فعاليّة التوبيرامات في تدبير مختلف أنواع النوب المُقاومة الجزئيّة والمُعممّة وإظهار الجرعة المُثلى لكل نوعٍ من المتلازمات الصرعيّة المعنّدة حسب الآليّة الإمراضيّة مع تحديد الآثار الجانبيّة المُتعلقة بكل جرعةٍ دوائيّةٍ, وذلك لما له من تأثيرٍ في انقاص مدة الإستشفاء وتحسيّن نوعيّة الحياة عند الأطفال المصابين بمثل هذه الأنواع من الصروع.

أجريت دراسة استباقية تجريبيّة قبل وبعد تطبيق الدواء وحيدة المركز (نظراً لأنّ مرضى الدراسة لديهم نوب مُتكررة ومعنّدة على الأدوية المُستخدمة سابقاً, فإننّا لم نسمح لأنفسنا أخلاقيّاً باستخدام الدواء الغُفل ومقارنته مع التوبيرامات) للأطفال المرضى المُراجعين للعيادة العصبيّة أو المقبولين في الشعبة العامة

العصبيّة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمصابين بالصرع المقاوم للأدويّة في الفترة بين 1/12/2017ولغاية 1/11/2020, حيث تمّ تطبيق التوبيرامات كمعالجةٍ إضافيّةٍ, مع ملاحظة الاستجابة خلال فترة المتابعة لكل مريضٍ.

شملت عينة البحث (119) حالة من المرضى والمشخص لديهم قصة اختلاجات معنّدة غير مستجيبة للأدوية (دوائين على الأقل), ومن المراجعين أو المقبولين في مستشفى الأطفال بدمشق, ولم يُستخدم التوبيرامات سابقاً في تدبيرهم, حيث توزعت حالات الاستجابة الجيّدة للتوبيرامات بين توقف النوب التام عند 12 حالة بنسبة 10,1%, ونقص تواتر النوب أكثر من 50% كاستجابةٍ مقبولةٍ عند 35 حالة بنسبة 29,4%, بينما لوحظت إستجابة غير جيدة عند 56 حالة بينها استجابة ضعيفة كنقص تواتر النوب أقل من 50% عند 39 حالة بنسبة 32,8% وعدم تغيير تواتر النوب في 17 حالة بنسبة 14,3%, تمّ ايقاف المعالجة عند 16 حالة منها 6 حالات بسبب تفاقم النوب بنسبة 5%, 10 حالات بسبب التأثيرات الجانبيّة غير المُحتملة من قبل المريض والتي لم تتحسن بتخفيض جرعة الدواء بشكل تدريجي.

كانت الجرعة الوسطيّة للمعالجة في دراستنا بين 6,5-5مغ/كغ/يوم, والتي أعطت أعلى معدل استجابة جيدة كانت أيضاً لصالح الجرعة 6,5-5 مغ/كغ/يوم, ولم تُسجل أيّة حالات استجابةٍ جيدةٍ على الجرعات أقل من 4مغ/كغ/يوم أو أكثر من 9مغ/كغ/يوم.

كانت أفضل حالات استجابة عند الحالات الأصغر من 2 سنة وبمدة مرض أقل من 2 سنة, لوحظ أنّ متلازمة التشنج الطفلي هي الأكثر استجابة بينما متلازمة صرع الغياب هي الأقل استجابة ولم تحدث أي استجابة في حالات متلازمة درافيت.

ظهرت التأثيرات الجانبيّة عند 44 حالة بنسبة 37%, منها تأثيرات جانبيّة شديدة تطلّبت ايقاف المعالجة عند 10 حالات بنسبة 8,4%, وتأثيرات جانبيّة خفيفة لم تتطلب ايقاف المعالجة عند 34 حالة بنسبة 28,6%, علماً أنّه قد تطوّرت عند 16 حالة عدّة تأثيراتٍ جانبيّةٍ مترافقةٍ معاً.

كلمات مفتاحية: التوبيرامات, الأطفال, الصرع, غير المُستجيب, الآليّة الإمراضيّة, الجرعات المناسبة, التأثيرات الجانبيّة.

1-تمهيد Preface

1-1- خلفية البحث

يُعدّ التوبيرامات دواءً مضاداً للصرع حديثاً نسبيّاً من أدوية الجيل الثاني, مع استخدامٍ واسعٍ عند البالغين والأطفال الكبار في تدبير مختلف أنماط النوب الاختلاجيّة والمتلازمات الصرعيّة.

على الرغم من أنّ أغلبية الدراسات السابقة أظهرت فعاليّة التوبيرامات في تدبير النوب الاختلاجيّة عند الأطفال الكبار والبالغين, لكن كانت الدراسات على الأطفال الصغار قليلةً نسبياً, لذلك هدفت هذه الدراسة إلى تقييّم فعاليّة التوبيرامات في تدبير مختلف أنواع النوب المُقاومة الجزئيّة والمُعممّة.

1-2- الإشكالية البحثية ومبررات البحث

من المعروف أنّ الأدوية المضادة للصرع التقليدية لا تضبط النوب الصرعية عند 15-20% من الحالات, ونظراً لعدم وجود بروتوكول واضح حول تدبير الأطفال المصابين بصرع معنّد على المعالجة الدوائية, لذلك نحن بحاجة ماسة لإيجاد دواء فعّال في تدبير مختلف أنواع النوب المقاومة على الأدوية الجزئية والمعممّة واظهار الجرعة الفضلى في كل نوع من المتلازمات الصرعية المعنّدة حسب الآلية المرضية مع تحديد الآثار الجانبية المتعلقة بكل جرعة دوائية وذلك لما له من تأثير في انقاص مدة الاستشفاء وتحسين نوعية الحياة عند الأطفال المصابين بمثل هذه الأنواع من الصروع.

ونظراً اعتماد المعالجات الحالية على تجارب شخصية في تدبير الصرع المعنّد وعدم التطرق في الدراسات السابقة على تدبير مختلف أنماط الصروع من حيث السببيات و الآثار الجانبية المتعلقة بكل جرعة علاجية.

1-3-هدف البحث

لذلك هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الاستجابة بشكل عام للتوبيرمات عند مرضى الصرع المعنّد, مع دراسة هذه الاستجابة حسب النمط جزئي ومعمّم, الآليات الامراضية, الجرعات الدوائية المُعطاة, دراسة التأثيرات الجانبية وفق الجرعات المُعطاة.

1-4- مناهج البحث وأدواته

تمّ إجراء الدراسة على الأطفال المراجعين للعيادة العصبية أو المقبولين في الشعبة العامة وشعبة العناية المشددّة في مستشفى الأطفال الجامعي والمشخص لديهم صرع غير مستجيب, ولديهم على الأقل نوبة

اختلاج واحدة في الشهر ولم يُستخدم التوبيرامات سابقاً في تدبيرهم, حيث شملت خطة البحث بدئياً إجراء استجواب مفصل فحص سريري مع اجراء استبيان مُوضح ضمن الملاحق يُبيّن معلومات شخصية – تفاصيل عن الحالة المرضية (نمط الصرع, تكرار النوب, عمر البدء, الأدوية السابقة) بعد موافقة ذوي الطفل المستنيرة على الدخول بالدراسة, و شرح الهدف من البحث و الاختلاطات المُحتملة , ثمّ دراسة تفصيلية للمرضى.

يتم تطبيق التوبيرامات كمعالجة اضافية بجرعة بدئية 1 ملغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين, يُتبع بزيادة تدريجية 1–2 ملغ/كغ/يوم (حسب الاستجابة وبناءً على تكرار النوب) حتى الحصول على استجابة تامة أو الوصول إلى الجرعة القصوى 10ملغ/كغ/يوم, وبعد فترة من المعالجة نلاحظ الاستجابة خلال فترة المتابعة لكل مريض وهي 6 أشهر حيث سيتم تصنيف الاستجابة السريرية.

1–5– أهميّة البحث

يأتي البحث في محاولة منا لاظهار أهمية التوبيرامات في تدبير الصرع المعنّد عند الأطفال وذلك حسب الآليات الامراضية و نوع الصرع جزئي أو معمم والجرعات المثالية المطلوبة لذلك والتأثيرات الجانبية المتعلقة بالجرعة.

و سيشكل ذلك فائدة كبيرة في تحديد بروتوكول واضح في تدبير مثل هذه الحالات كونها شائعة ولا توجد بروتوكولات ثابتة تحدد طرق التدبير فيها ممّا قد يُحسن من الإنذار و يقلل من نسبة الاستشفاء ويحسن نوعية الحياة عند الأطفال المرضى.

1–6– حدود البحث

يحد دراستنا العدد القليل نسبياً للمرضى, كما فقدنا بعض البيانات بسبب تسرب مجموعة من المرضى من المتابعة الدورية.

الفصل الأول
الدراسة النظرية والمرجعية

2- المقدمة:

2-1- تعاريف Definitions:

النوبة seizure هي اضطرابٌ عصبيٌ شائعٌ يحدث عند الأطفال بنسبة 3-5%, بينما يحدث الصرع epilepsy عند 0,5-1% ويبدأ في الطفولة عادةً في حوالي 60% من الحالات [1].

تُعرّف النوبة بأنّها اضطرابٌ لاإراديٌّ نوبيٌّ في وظيفة الدماغ يحدث فيه انفراغٌ كهربيٌّ شاذٌ مفرط التزامن لمجموعةٍ من عصبونات الدماغ, قد يتظاهر بتدني مستوى الوعي أو فقدانه أو نشاطٍ حركيٍ شاذٍ أو اضطراباتٍ سلوكيّةٍ أو حسيّةٍ أو سوء وظيفةٍ ذاتيّةٍ, ويكون مُحدّداً لذاته, أمّا الاختلاج فهو مُصطلحٌ يُستخدم سريرياً ليُشير إلى التظاهرات الحركيّة للفعاليّة الشاذة, ويُشكّل حوالي 60% من حالات النوب [2].

أحياناً يُستخدم مُصطلحا النوبة والاختلاج بشكلٍ خاطئٍ كبديلٍ عن مصطلح الصرع epilepsy والذي يُعرّف كحالةٍ عصبيّةٍ مُزمنةٍ يكون فيها الشخص مُهيّئاً لحدوث نوباتٍ معاودةٍ غير مُحرّضةٍ. فالصرع ليس تشخيصاً بالاستبعاد, وهو أحد الاضطرابات العصبيّة الثلاث الأكثر شيوعاً في الطفولة (مع الصداع و اضطرابات التعلّم المدرسي) [3]. حيث هناك أكثر من 70 مليون مصاباً بالصرع عالمياً وبنسبة تقارب 80% في الدول النامية.

2-2- الفِيزيولوجيا المَرَضِيَّة Pathophysiology:

تكون الفعاليّة الكهربائيّة الدماغية الطبيعيّة غير مُتزامنةٍ, فلا تحصل النوب عادةً بشكلٍ عفوي في الحالات الطبيعيّة وذلك بسبب وجود الآليّات التي تُحافظ على ثبات غشاء العصبونات, والتي تمنع الانتقال السريع للانفراغات المُتزامنة التي تُشكل بداية النوب, رغم أنّ الآليّات الدقيقة لتطوّر النوب غير معروفةٍ تماماً, لكن يبدو أنّ هناك عوامل عديدةً هي المسؤولة عن تطوّرها, فهي إمّا أن تحصل بسبب زيادة الاستثارة, أو نقص التثبيط, أو بالمُشاركة بينهما [4].

ولبدء النوبة لابُدّ من وجود مجموعةٍ من العصبونات القادرة على توليد تفريغٍ كهربائيٍ قويٍ انفجاريٍ, إضافةً إلى وجود الجهاز المُثبط ل (GABA), والذي يُشكل المُثبط الكيميائي الرئيسي في الدماغ.

وتقترح الأدلّة أنّ الحموض الأمينيّة التي تعمل كناقلٍ عصبيّةً منبّهةً (مثل الأسبارتات, الغلوتامات) قد يكون لها دورٌ في إحداث الاستثارة العصبونيّة اللازمة عن طريق فتح أقنية الصوديوم والبوتاسيوم

والكالسيوم في غشاء العصبونات, فبعض الأشكال الموروثة للصرع لها ميلٌ للتّفعيل المُفرط لمستقبلات الغلوتامات ممّا يؤدي إلى إنقاص عتبة الإثارة [5].

2-3-تصنيف النوب Classification:

قد تنشأ النوبات من جزء من الدماغ فتُدعى جزئيةً, أو من كامل الدماغ فتدعى مُعمّمةً بدئيّةً, وأمّا تلك التي تنشأ من جزءٍ ثابتٍ من الدماغ وتتطوّر لتشمل كامل الدماغ فتدعى مُعممّةً ثانويّةً, يكون الوعي في بعض النوب الجزئيّة مُضطرباً فتدعى معقدةً, بينما يكون في بعضها الآخر مُحافَظاً عليه وتدعى بسيطةً.

لقد وُضع أول اقتراح للتصنيف العالمي للنوب الصرعية **(ICES)** من قبل Gastaut عام 1969 وذلك لصالح الرابطة الدوليّة لمكافحة الصرع **(ILAE)**, عُدّل هذا التصنيف البدئي عام 1981, وتلاه التصنيف المُعدّل عام 1989, وكان آخر تصنيفٍ للنوب الصرعيّة حسب (ILAE) عام **2017**, حيث صُنفت النوب إلى: [6]

جدول رقم (1) يظهر تصنيف النوب الصرعية

جزئية البدء			معممة البدء	
بسيطة (الوعي سليم)		**معقدة (الوعي مضطرب)**	**حركية**	**غير حركية (نوب غياب)**
مع أعراض حركية	مع أعراض غير حركية	جزئية يليها تأثر الوعي	مقوي رمعي	نموذجية
واني	ذاتية	تأثر وعي منذ البدء	رمعي	غير نموذجية
رمعي	سلوكية	جزئية تتطور إلى نوب معممة	مقوي	مع رمع عضلي
رمع عضلي	معرفية		رمع عضلي	مع رمع عضلي بالأجفان
مقوي	انفعالية		واني	
تشنج صرعي	حسية		تشنج صرعي	

كما صُنفت النوب من حيث الأسباب إلى: [6]

1- **أساسيّة (Idiopathic)**: والتي تحدث بدون آفاتٍ دماغيّةٍ مُستبطنةٍ, وبدون علاماتٍ أو أعراضٍ عصبيّةٍ, ويُفترض أن يكون لها أساسٌ وراثيٌ, وعادةً ما تكون مُرتبطةً بالعمر age-dependent .

يجدر الذكر أنّ مصطلح أساسي ليس مرادفاً لمصطلح حميد benign, فهناك صُروعٌ أساسيّة لها إنذارٌ سيءٌ وتستمر مدى الحياة مثال صرع الرمع العضلي الشبابي, وبالعكس هناك صروع عَرضيّة symptomatic قد لا تحتاج للمعالجة في حال عدم تكرار النوب.

2- **عَرضيّة (Symptomatic)**: تكون عادةً نتيجةً لاضطرابٍ أو آفةٍ عصبيّةٍ مُحدّدةٍ قابلةٍ للكشف والتمييّز (تشوهات- آفاتٍ استقلابيةٍ -.....).

3- **مجهولة السبب (Cryptogenic), أو عرضيّة مُحتملة (probably symptomatic)** : وتوجد في الحالات التي يُعتقد أنّها عَرضيّة, بسبب وجود شذوذات بالفحص السريري أو وجود تأخر تطوّرٍ روحيٍ أو حركيٍ مرافقٍ للنوب, لكن لم تُكتشف الأسباب المرضيّة لها بالوسائل المتوفرة.

تناقص عدد الحالات المُصنّفة ك cryptogenic حاليّاً لصالح الحالات العرضيّة, وذلك بسبب الاستخدام المتزايد وتطوّر الوسائل التشخيصيّة الشعاعيّة كالمرنان والوسائل الاستقصائيّة الأخرى الأكثر نوعيّةً.

2-4-التشخيص Diagnosis:

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

1- **القصة المرضيّة:** غالباً ما يُوضع تشخيص النوب اعتماداً على القصة المرضيّة, والتي يجب التركيز فيها على: الحدث الذي يَسبق مُباشرةً بدء النوبة بالإضافة إلى الوصف الدقيق للنوبة الفعليّة, والسؤال عن: أول نوبة, النوب الأكثر تكراراً, العوامل المُحرضة, كل أنماط النوب, وجود أعراض بادريّة (نسمة), الأعراض البدئيّة والتطوّر [7].

2- **الفحص السريري:** يُعتبر ضروريّاً في وضع تشخيص الصرع, ويجب إجراء فحصٍ جسديٍ وعصبيٍ كاملٍ للطفل, حيث أنّ الفحص السريري يوجّه في حال شذوذه بمشاركة القصة المرضيّة إلى الاضطراب

المُتهم بحيث يقترح وجود خمج, داء جهازي, ورم دماغي......, وعمليّاً يجب أن تُستقصى علامات التهاب السحايا عند أي مريض تطوّر لديه نوبة.

3- **الدراسة المخبريّة:** التي قد تُظهر وجود شذوذاتٍ استقلابيّةٍ أو إنتانيّةٍ مُستبطنةٍ, والتي قد تُفسر البدء الحاد للنوبة مثل نقص السكر- نقص الكلس- اضطرابات الصوديوم.....[8].

4- **التصوير الشعاعي العصبي Neuroimaging:** يجب أن يُنجز دائماً عند المرضى مع بدءٍ حادٍ للنوب الاختلاجيّة مع وجود استثناءاتٍ نادرةٍ.

إنّ التصوير الشعاعي له دورٌ هامٌّ في: [9]

• تحديد الأسباب المرضيّة المُستبطنة مثل الأورام, التشوهات الوعائيّة, الآفات البنيويّة المَرضيّة التي تتطلب تدبيراً خاصاً.

• يساعد في وضع التشخيص المُتلازميّ Syndromic Diagnosis, والآليّات المَرضيّة, وفي وضع الإنذار الدقيق للحالة .

يُعتبر المرنان **(MRI)** هو الاستقصاء الأفضل وهو أفضل من الطبقي المحوري **(CT)** من حيث الحساسيّة, والدقة في كشف الآفات الصغيرة, وحتى عندما يُظهر الطبقي آفاتٍ مولّدة للصرع فإنّ المرنان يُضيف معلوماتٍ جديدةٍ بشكلٍ أدق.

يُستطب الرنين المغناطيسي بشكلٍ خاصٍ عند المرضى في حال وُجود واحد أو أكثر ممّا يلي: [10]

I. بدء النوب في أي عمرٍ مع دليلٍ على بداية بُؤريّةٍ بالقصة أو **EEG**.
II. بدء النوب المُعمّمة في السنة الأولى أو الكهولة.
III. دليل على وجود عيبٍ بؤريٍ أو وجود شُذوذاتٍ بالفحص السريري العصبي.
IV. صُعوبة الحصول على ضبطٍ جيدٍ للنوب مع الأدوية المضادة للصرع الخط الأول.
V. فقدان الضبط للنوب رغم المعالجة بالأدوية, أو تغيّر نموذج النوب.

بينما يُحتفظ بالطبقي المحوري للحالات الإسعافيّة الحادة (رض, نزوف), أو الحالات التي لا يمكن إجراء المرنان فيها بسبب حالة المريض, أو بسبب عدم توفره.

5- **تخطيط كهربائيّة الدماغ (EEG):** يُعتبر إجراء غير مؤذٍ على الإطلاق, ورخيصاً نسبياً, وهو من أكثر الاستقصاءات أهميّةً في تشخيص وتدبير النوب الصرعيّة, لكنّ التشخيص يبقى سريرياً بشكلٍ أساسيٍ. [11]

2-5-تدبير النوب بشكلٍ عامٍ:

إنّ هدف المعالجة هو الحصول على وظيفةٍ دماغيّةٍ طبيعيّةٍ بالحد المقبول, وهناك عدة وسائل للتدبير:

A- الأدوية Drugs:

وهي الركازة الأساسيّة للمعالجة الصرعيّة, ومعظم المُعالجين العصبيين يبدؤون المعالجة الدوائيّة بعد نوبتين غير مُحَرضتين ماعدا في بعض الحالات الخاصة كما في حال وجود شذوذاتٍ عصبيّةٍ (صرع عَرضي) بعد النوبة الأولى, أو في حالة توقع تطوّر اختلاجاتٍ أخرى.

نُعالج دوماً صرع الغياب و صرع الرمع العضلي الشبابي عند التشخيص مباشرةً, ليس فقط بسبب احتمال تكرار النوب, بل أيضاً لأنّ نوب الغياب غير المُعالج يمكن أن تُسبب مشاكل تعليميّةً وإدراكيّةً.

B- **تنبيه العصب المُبهم** Vagus Nerve Stimulation:

C- **الجراحة** Surgery :

D- **الحمية المولّدة للكيتون** Ketogenic Diet:

وسنذكر هذه المعالجات السابقة لاحقاً بالتفصيل في سياق علاج حالات الصرع المعنّد.

2-6-الإنذار:

هناك ثلاث مجموعات بشكلٍ عامٍ في حالة الصرع من حيث الإنذار:

I. هوادة عفويّة (20- 30%) كما في حال الصرع الحميد مع ذرى صدغية مركزيّة أو صرع الغياب الطفلي.
II. هوادة على الأدوية المضادة للصرع (50-60%) كما يحدث في معظم أنماط الصرع.
III. نوب صرع مستمرة رغم العلاج بمضادات الصرع (10-30%) وهذا ما يُطلق عليه الصرع المُعنّد [12]

3-الصروع المعنّدة (RE) :

كان يُعتقد حتى أواخر الستينيات من القرن الماضي، أنّ الغالبيّة العظمى من المصابين بالصرع يُعانون من اضطرابٍ مُعنّدٍ, ولكن مع ظهور مجموعةٍ واسعةٍ من الأدوية المضادة للصرع وخاصة على مدى العقدين الماضيّين وتطوّر التكنولوجيا الطبيّة، تمكّن المعالجون من السيطرة على عددٍ كبيرٍ من حالات الصرع التي لم يكن من المُمكن علاجها سابقاً بالإضافة إلى إمكانيّة التحقق من السبب الكامن وراء هذا الاضطراب.

ومع ذلك لا تزال نسبة حدوث الصرع المقاوم للعلاج مُرتفعةً على الرغم من تدفق العديد من الأدوية الجديدة المضادة للصرع **AEDs**, وتشير البيانات الوبائيّة إلى أنّ 10-30% من مرضى الصرع المُشخصين حديثاً سيصبحون معنّدين على المعالجة لاحقاً. [13]

3-1-تعريف الصرع المعنّد RE :

لم يكن يوجد حتى فترةٍ قصيرةٍ سابقةٍ تعريفٌ واضحٌ لمصطلح "معنّد ", وبشكلٍ عامٍ استخدم سابقاً كلمة المُعنّدة على الحالات التي لا تستجيب لمضادات الصرع من الخط الأول مثل الكاربامازيبين، الفينيتوين, والفالبروات وذلك عند استخدامها بجرعاتٍ كاملةٍ بمستوياتٍ مناسبةٍ لوحدها أو بمشاركةٍ مناسبةٍ بينها.

فالتعريف التقليدي للتعنيّد الدوائي هو فشل السيطرة على النوب على الرغم من المعالجة ب اثنين من الأدوية المضادة للاختلاج (**AEDs**) المناسبة بالجرعات القصوى القابلة للتحمّل, مع احتماليّةٍ عاليةٍ للفشل مع أدويةٍ مضادةٍ للصرع أخرى. [14]

ظهرت لاحقاً تعاريفٌ مختلفةٌ للتعنيّد اعتماداً على سياق البحث المُجرى, والتي تستند جميعها إلى المكونات الثلاثة الرئيسيّة للتعنيد:

- عدد الأدوية المضادة للصرع التي سبَق إعطاؤها.
- تواتر النوب.
- مدّة الصرع غير المضبوط.

تتضمنت معاييّر التعنيد في الدراسات الاستقصائيّة القديمة ما يلي: [15]

- غياب الاستجابة لاثنين من مضادات الصرع بجرعاتٍ معقولةٍ بشكلٍ جيد التحمّل.

- نوبات مع حد أدنى من التواتر (على سبيل المثال نوبة شهرياً),أو مدّة هوادةٍ بالحد الأدنى (على سبيل المثال 6–12 شهراً) لاعتبارها مُعندّة.
- مدّة من 1 سنة إلى 1 عقد من صرعٍ غير مضبوط.

واعتماداً على هذه المعاييّر المُطبّقة، اختلف معدّل الصرع المقاوم في الدراسات بين 10إلى 37,5 %.

نشرت الرابطة الدوليّة لمكافحة الصرع (**ILAE**) في عام 2010 تعريفاً إجماعيّاً للصرع المعنّد يهدف إلى تحسين رعاية المرضى وتسهيل البحث، والذي ينبغي أن يؤدي في النهاية إلى تحديدٍ مُبكرٍ للمتلازمات المرتبطة بالمقاومة الدوائيّة, وتدبيرها بشكلٍ أفضل. [16]

حيث يتألف الإطار العام لتعريف الصرع المعنّد حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع من مستوييّن هرميٍ أو تراتبي:

يوفر **المستوى 1** مخطّطاً عاماً لتصنيف نتيجة كل تدخلٍ علاجيٍ على أنّه: إما زوالٌ تامٌ للنوب أو فشل العلاج, وذلك بالاستناد إلى المعاييّر القياسيّة, فعندما يخضع المريض لتجربة أحد أدوية مضادات الصرع والذي لا يتوفر معلوماتٍ كافيةٍ عنه بالنسبة لتحديد الفعاليّة، حيث يُنظر إلى هذه التجربة العلاجيّة على أنّها نتيجةٌ غير حازمةٍ أو مؤكدّةٍ, ويحدث هذا، على سبيل المثال، عندما لا تتمّ تجربة دواء مضاد للصرع بشكلٍ كافٍ قبل التوقف المبكر عن تناوله بجرعةٍ منخفضةٍ.

يُشّكل تقييّم المستوى 1 هذا الأساس لتحديد **المستوى 2**، والذي يُعرّف الصرع المقاوم للأدوية بأنّه فشلٌ في التجارب الكافيّة لاثنين (أو أكثر) من الأدوية المضادة للصرع المُنتقاة بشكلٍ مناسبٍ وجيد التحمّل، والمُستخدمة بشكلٍ مناسبٍ لتحقيق الحالة الخالية من النوب.

يعتمد هذا التعريف على ملاحظة أنّه إذا لم تتحقق السيطرة الكاملة على النوبات من خلال تجربة اثنين من الأدوية المضادة للصرع المناسبة،فإنّ احتماليّة النجاح مع التجارب اللاحقة تكون منخفضةّ كثيراً .[17]

وعلى الرّغم من أنّ المقاومة للأدوية قد تهدأ أو تغيب بمرور الوقت (بنسبة 4%سنوياً بين البالغين مع معدلٍ أعلى بين الأطفال)، لكن حدوث انتكاسٍ أو عودةٍ للنوب أمرٌ شائعٌ، وهذا ما يُشير إلى مسارٍ مترددٍ أو متموجٍ أحياناً, لكن هناك القليل من البيانات المسندة بالدليل (**PICO**)حول الصرع المقاوم للعلاج. [18]

3-2-مخاطر الصرع المعنّد أو غير المضبوط:

يُعدّ التشخيص الباكر للصروع المعنّدة أمراً أساسيّاً, وكذلك التعرّف على الخطوات العلاجيّة التالية المناسبة للمريض, وذلك لأنّ للصرع المقاوم للعلاج عواقبَ وخيمةً. [19], فهو يؤثر على كل جوانب تطوّر الطفل، بما في ذلك الأداء الأكاديمي والتطوّر الاجتماعي والنفسي, كما أنّه يؤثر أيضاً على الأشخاص الذين يشاركون في رعاية الطفل المصاب، حيث يعاني العديد من مُقدمي الرعاية من مضاعفاتٍ مرضيّةٍ، مثل الاكتئاب, إضافة إلى العبء المادي الناجم عن الإعاقة المحتملة الإدراكيّة أو الجسدية المُرافقة, وغالباً ما يعاني الأشقاء من تأثيرٍ سلبي على حياتهم. [20]

ففي عام 2011 ، كان العبء العالمي للصرع المزمن أكبر من عبء سرطان الثدي عند النساء، وشكّل ما يقارب أربعة أضعاف عبء سرطان البروستات على الرجال[21].حيث يُمثّل المرضى الذين يعانون من الصرع المقاوم للأدوية معظم حالات عبء الصرع لدى السكان بسبب التواتر العالي التي يتعرضون فيها للأمراض المُرافقة، الخلل النفسي الاجتماعي, انخفاض جودة الحياة, زيادة خطر الوفاة، وفي النهاية انخفاض متوسط العمر المتوقع.

حيث يلاحظ أنّ معدل الوفيات لدى المصابين بالصرع خاصةً المعنّد أكبر من أولئك الذين لا يعانون منه لأسبابٍ عديدةٍ، بما في ذلك الوفاة المفاجئة غير المتوقعة في حالات الصرع (**SUDEP**)، الحوادث، الانتحار، أمراض الأوعية الدمويّة والالتهاب الرئوي، والعوامل المرتبطة مباشرةً بالأسباب الكامنة.

3-3-الموت المفاجئ غير المتوقع في الصرع (SUDEP) :

يُعتبر الموت المفاجئ عند المرضى المصابين بالصرع أمراً نادر الحدوث, لقد حددّت الدراسات عند الأطفال العديد من عوامل الخطر لتطوّر **SUDEP** وتشمل زيادة تواتر النوب, المعالجات الدوائيّة المُتعددة, بدء الصرع الباكر, ووجود الإعاقة الذهنيّة, وليس من السهل الوقاية من الموت المفاجئ عند الأطفال المصابين بالصرع المقاوم, لكن يُعتبر الاستخدام الرشيد للأدوية المضادة للاختلاج والإحالة المبكرة للمركز المختص من الإجراءات المفيدة في ذلك. [22], يتعامل المرضى الذين يعانون من نوبٍ صرعيّةٍ معنّدةٍ مع العديد من الأدوية المضادة للصرع، وغالباً بشكلٍ مُتشاركٍ، والذي له تأثيرٌ سلبيٌ هامٌ على القدرة الإدراكيّة, لذلك فإنّ التّعرف المبكر على المصابين بالصرع المقاوم للعلاج هو أمرٌ بالغ الأهميّة لتقليل هذه العواقب، مع أنّه يُعدّ أمراً صعباً أحياناً.

3-4-المشعرات التنبؤيّة للصرع المعنّد :

تُعدّ العوامل التنبؤيّة السريريّة والتخطيطيّة هي حجر الأساس في سياق تدبير الصرع المعنّد, ويجب تقييّمها بدقةٍ عند كل مريضٍ مصابٍ بالصرع, وبالتالي المساعدة في تحديد المرضى الذين يحتاجون لاستقصاءاتٍ وتدابير علاجيّةٍ إضافيّةٍ >إنّ مفتاح الاكتشاف الدقيق والمبكر للنوب المُقاومة هو تحديد المرضى الأكثر عرضةً للخطر, فقد تمّ استقصاء العديد من العوامل كمشعرات تنبؤٍ لتطوّر الصرع المُعنّد كما في **الجدول رقم (2):**

جدول رقم (2) العوامل التي تُنبئ بتطوّر النوب المقاومة:

العوامل التي تنبىء بتطور النوب المعندة
نمط المتلازمة الصرعيّة.
ضعف الاستجابة البدئيّة لأول مضادين للصرع.
تواتر النوب في بداية الصرع.
العمر عند بدء النوب.
الانفراغات على تخطيط كهربيّة الدماغ.
الترافق مع اضطرابٍ معرفيٍ أو حركيٍ.
الآليّة الإمراضيّة العرضيّة.
سوابق الاختلاجات الحروريّة وسوابق الحالة الصرعيّة.
الاختلاجات الوليديّة.
تصوير المرنان الشاذ عند البدء.
وجود مرض اكتئابي مرافق.

A. نمط المتلازمة الصرعيّة:

ترتبط بعض المتلازمات الصرعيّة بخطرٍ أكبر للإصابة بالتعنيد عند الأطفال، على سبيل المثال متلازمة التشنج الطفلي ومتلازمة لينوكس غاستو. [23]

B. ضعف الاستجابة البدئيّة لأول مضادين للصرع:

يُعد غياب الزوال التام للنوب مع اثنين من الأدوية المضادة للصرع والمناسبين مؤشراً حاسماً على التعنيد, حيث تتناقص فرصة الضبط التام للنوب بشكلٍ متناسبٍ مع زيادة عدد مضادات الصرع غير الفعّالة. [24]

C. تواتر النوب في بداية الصرع:

يرتبط وجود تواتر النوب الكبير (أكثر من نوبة واحدة في الشهر) والتي تحدث بعد تشخيص الصرع بفترةٍ وجيزةٍ سواء قبل أو بعد بدء العلاج بالتعنيّد على المدى الطويل[23]

D. العمر عند بدء الصرع:

يُعتبر عمر الطفل عند بداية النوب أحد أهمّ العوامل التنبؤيّة للصرع المعنّد, فقد تؤدي النوب الاختلاجيّة في الدماغ غير الناضج عند الطفل إلى زيادة الاتصالات بين الخلايا العصبيّة والذي يُسهم في ارتفاع أعداد التشابكات، ويؤدي إلى اتصالٍ غير طبيعي، وبالتالي وجود قشرةٍ مُفرطة الترابط. [23]

E. الانفراغات على تخطيط كهربيّة الدماغ:

هناك بعض العلاقة بين تطوّر التعنيد مع عدد الانفراغات الذرويّة أو الذروة موجة على تخطيط كهربيّة الدماغ أثناء النوبة.

F. الترافق مع اضطرابٍ معرفيٍ أو حركيٍ:

يُعتبر وجود تأخر تطوّر روحي أو حركي أو كليهما أو وجود تدهور بالملكات التطوريّة من المُشعرات الهامّة لتطوّر حالة المقاومة الدوائيّة.

G. الآليّة الإمراضيّة العرضيّة:

أظهرت دراسة متابعة طويلة الأمد للأطفال المصابين بالصرع أنّ 13% فقط من جميع الأطفال المصابين بالصرع المعمّم مجهول السبب قد طوّروا حالة صرعٍ معنّدٍ, بينما لم توجد أي حالةٍ مصابةٍ بالصرع الجزئي مجهول السبب قد طوّرت التعنيد.

في المقابل، فإن 78% من المرضى الذين يعانون من الصرع المعمّم العرضي و 49% من المرضى الذين يعانون من الصرع الجزئي العرضي لم يكونوا في حالة هوادةٍ من النوب[25].

H. سوابق الاختلاجات الحرورية وسوابق الحالة الصرعيّة:

إنّ تطوّر الحالة الصرعيّة عند طفلٍ مصابٍ بالصرع سواء كعرضٍ بدئيٍ أو في سياق المرض من المؤشرات القويّة لاحتماليّةٍ عاليةٍ لتطوّر حالة النوب المعنّدة, وكذلك الأمر بالنسبة للاختلاجات الحروريّة وخاصة المعقدة أو اللانموذجيّة. [25]

I. الاختلاجات الوليديّة:

تُعتبر النوب التي تبدأ بعمر الوليد مشعراً هامّاً على تطوّر النوب المعنّدة لاحقاً. [26]

J. تصوير المرنان الشاذ عند البدء:

من بين حالات الصرع البؤري، يُعتبر RE شائعاً في التصلب الحُصيني وعسر التصنع القشري والنزيف القشري, كما يُعتبر موقع المنطقة المولّدة للصرع مشعراً تنبؤياً هامّاً, فالفص الصدغي هو أكثر المناطق توليداً للصرع حيث يمكن بسهولة تحريض الاستثارة عن طريق تحفيز اللوزة.
وثبت أيضاً أنّ القشرة المخيّة المخطّطّة، والتي تُسمى الطبقة الرابعة، لديها ميلٌ عالٍ لتكون مولّدةً للصرع, كما أنّ القشرة المُحركة (منطقة اليد والوجه) والقشرة الحسيّة هي مناطق أخرى ذات عتباتٍ منخفضةٍ للاختلاج[27]

K. وجود مرضٍ اكتئابيٍ مرافقٍ:

الاكتئاب المرافق للصرع هو مؤشرٌ للتعنيد, حيث لوحظ ارتباط الاكتئاب مؤخراً بعدم الاستجابة لمضادات الصرع, فالعمليات الحيويّة العصبيّة التي تدعم الاكتئاب قد تتفاعل مع تلك التي تنتج النوبات, وتزيد من احتماليّة تطوّر الصرع المعنّد. [28]

3-5-الآليّات الإمراضيّة أو المسببّات:

تختلف الآليّة الإمراضيّة للصرع المقاوم في البلدان النامية مثل دول العالم الثالث عن تلك الموجودة في الدول المتقدمة, حيث تُعتبر الحوادث السلبيّة في الفترة المحيطة بالولادة (48%), وعقابيل أخماج الجملة العصبيّة المركزيّة (24%) هي الأسباب الرئيسيّة للصرع المقاوم للعلاج في دراسة أجراها **Chawla et al.** في الهند. [29]

يُعدّ البحث عن المسببات الأساسيّة أمراً جوهرياً لأنّه قد يُوجه لنوعيّة العلاج للطفل, ويُساعد أيضاً في تقديم الإرشاد للأبوين, ويُعدّ التعرّف على نمط المتلازمة الصرعيّة الدقيق أمراً بالغ الأهمية لأنّ له آثاراً على التدبير والإستشارة. [30]

بينما تُعتبر النوب الاختلاجيّة المعنّدة متعدّدة الأشكال (مع سيطرة النمط المقوي) في الفئة العمريّة بين 3–5 سنوات مع التدهور المعرفي والملامح التخطيطيّة المميّزة (انفراغات ذروة موجة بطيئة مع فعاليّةٍ انتيابيّةٍ سريعةٍ) مميّزة ل متلازمة لينوكس غاستو.

أيضاً كمثال قد يكون لدى رضيعٍ مع نوبٍ متكررةٍ حروريّةٍ (رمعيّةٍ بشكلٍ أساسيٍ) مع تطوّرٍ لاحقٍ لنوبٍ معنّدةٍ مُتعددة الأنماط (رمع عضلي, غياب, بؤرية),مع تراجعٍ معرفيٍ عصبيٍ متلازمة درافيت.[30]

يمكن إيضاح أسباب النوب غير القابلة للعلاج بشكلٍ عامٍ في **الجدول رقم (3)** التالي:

جدول رقم (3) يوضح أسباب النوب المعنّدة بشكلٍ عام

أسباب النوب المعنّدة
اضطرابات الصرع المعنّدة في حد ذاتها.
تشخيص خاطئ للصرع.
سوء التدبير بأدويةٍ غير مناسبة.
تفاعلات دوائيّة.
علاج غير منتظم (مريض غير متعاون أو عدم امتثال أو مطاوعة للمعالجة).

تتنوع مُسببّات الصرع المقاوم عند الأطفال, يسرد **الجدول رقم (4)** المُسببّات الشائعة للصرع المقاوم.

جدول رقم (4) المُسببّات الشائعة للصرع المعنّد عند الأطفال:

A. المتلازمات الصرعيّة:

- متلازمة أوتاهارا Ohtahara syndrome
- متلازمة ويست West syndrome
- متلازمة درافت Dravet syndrome
- متلازمة لينوكس غاستو Lennox–Gastaut syndrome

- الصرع مع نوب رمع عضلي سكوني
- متلازمة لاندو كليفنر Landau–Kleffner syndrome
- اعتلال دماغي الصرعي مع ذرى وأمواج مستمرة أثناء النوم (**CSWS**)

B. الأسباب البنيويّة:

- التشوهات: انعدام التلافيف (الدماغ الأملس)، التوضع المغاير العصبوني heterotopias ، كثرة التلافيف Polymicrogyria, الدماغ المتقسم Schizencephaly، عسر التصنع القشري cortical dysplasia، اندماج مقدم الدماغ Holoprosencephaly.
- المتلازمات العصبيّة الجلديّة: التصلب الحدبي **TSC**، متلازمة ستورج ويبر، متلازمة نقص الصباغ ل إيتو، السلس الصباغي, متلازمة وحمة البشرة.
- المُعدية أو الإلتهابية: صرع ما بعد التهاب السحايا/ التهاب الدماغ, التهاب الدماغ المُصلب الشامل تحت الحاد, التهاب الدماغ لراسموسين.
- نقص الأكسجة الدماغية الإقفاري.
- السكتة أو النشبة.
- الأورام
- التصلب الصدغي الانسي.

C. الأسباب الاستقلابيّة:

- الصرع المستجيب للبيريدوكسين
- عوز البيوتينداز
- متلازمة عوز ناقلة الغلوكوز 1 **GLUT1-DS**
- الحُماضات العضويّة
- اضطرابات حلقة البولة
- اضطراب الحموض الأمينيّة

- اضطرابات البيروكسيزوم Peroxisomal disorders
- فرط غليسين الدم غير الكيتوني
- اضطرابات المتقدرات بما في ذلك متلازمة ألبرز Alpers syndrome
- مرض مينكز Menkes disease
- عيوب الناقل العصبي ال GABA
- الاضطرابات الخلقيّة بتخزين الغليكوجين
- صرع الرمع العضلي المترقي
- اعتلال الدماغ لهاشيموتو

D. الأسباب الوراثيّة أو الجينيّة:

- اضطراب الكروموسوم: حذف 1p36، الصبغي الحلقي 20-14 ، متلازمة داون، متلازمة أنجلمان
- متلازمات: Pitt Hopkins syndrome ، متلازمة **PEHO**
- جينات محددة : STXBP1, ,MeCP2, CDKL5, FOXG1, SLC25A22, SPTAN1 ARX, KCNJ11, SCN1A, SCN1B, SCN2A

E. أسباب متنوعة:

- الصروع المرتبطة بالحمى **(FIRES)**
- بعض أنماط الصرع الانعكاسي
- اضطرابات النسيج الضام

سنذكر بعض المتلازمات الصرعيّة المعنّدة:

3-5-1-متلازمة اوتاهارا Ohtahara Syndrome:

هو اضطرابٌ نادرٌ ومُخربٌ, يبدأ عادةً في الأيام الأولى وحتى الشهر التالث من الحياة (غالباً في أول عشرة أيّامٍ من العمر).

سريرياً: تتظاهر المتلازمة باختلاجاتٍ على شكل تشنجٍ مقويٍ tonic spasms, و تتكوّن هذه الاختلاجات المقويّة من حركات عطفٍ مقويٍ للأمام تستمر 1–10 ثانية, وتكون مفردةً أو على شكل عناقيدٍ 10–300 مرة يومياً وقد تتعمّم.

السببّيات: هذا الاضطراب دوماً عرضي symptomatic , والسبب الأشيع هو وجود تشوهاتٍ في تطوّر الدماغ (شذوذات دماغيّة بنيويّة شديدة), أمّا الأسباب الاستقلابيّة فهي نادرةٌ. [31]

التشخيص: يُعتبر الاستقصاء الاستقلابي والتصوير الدماغي ضرورياً وإلزامياً, حيث يُظهر التصوير الدماغي عادةً شذوذاتٍ شديدةٍ وتشوهاتٍ في تطوّر الدماغ.

تخطيط كهربيّة الدماغ : يُظهر نموذج كبت انفجار بين النوب, بينما يظهر أثناء النوب عدم تزامنٍ منتشرٍ.

الإنذار: يموت نصف المرضى خلال أسابيع أو أشهر, أمّا البقية فيكون لديهم تأخر تطوّر روحي حركي شديدٍ, ولاحقاً تتطوّر الحالة عند المصابين إلى حالة طفلٍ ساكنٍ (شلل مزدوج تشنجي, شلل شقي, شلل دماغي, رنح, عسر حركة), حيث تتطوّر معظم الحالات إلى متلازمة ويست West Syndrome خلال أشهر ولاحقاً إلى متلازمة لينوكس غاستو بعد 2–3 سنة. [32]

المعالجة: لا توجد معالجة فعّالة, قد تفيد المعالجة الجراحيّة العصبيّة في بعض حالات عسر التصنع القشري في تخفيف الاختلاجات.

3-5-2-سلس الصباغ Incontinentia Pigmenti :

(متلازمة بلوخ- سولزبيرجير Bloch-Sulzberger syndrome):

هو مرضٌ جلديٌ عصبي يصيب الجلد, الأسنان, الجهاز العصبي المركزي, يكون الإنتقال فيه وراثيّاً مُرتبطاً بالصبغي X (يموت الذكور أثناء الحياة الجنينيّة).

التظاهرات السريريّة: يظهر طفح حمامي حويصلي يُشبه انحلال البشرة ويكون موجوداً على السطوح العاطفة للأطراف والوجه الوحشي للجذع وذلك منذ الولادة أو بعدها بقليل (وصفيّة لسلس الصباغ), يستمر الطفح للأشهر القليلة الأولى مع بزوغٍ ثؤلولي مكانه يستمر لأسابيع أو أشهر.

تظهر ترسبات من الصباغ بين عمر 6–12 شهر في مناطق الطفح بترتيبٍ شكليٍ غريبٍ, يتراجع هذا الاصطباغ لاحقاً إلى نقص صباغٍ خطيٍ.

قد يوجد حاصّة, نقص تسنّن, شكل أسنان شاذ وقد يوجد ضمور أظافر, وقد يوجد لدى البعض شذوذاتٍ وعائيّةٍ شبكيّةٍ تُؤهب لانفصال الشبكيّة. [33]

توجد الشذوذات العصبيّة عند أقل من نصف المرضى, فعند الولدان يكون الملمح البارز هو بدء الاختلاجات (غالباً من نمط الرمع العضلي) وذلك في اليوم 2–3, وعادةً ما تقتصر النوب على جانبٍ واحدٍ من الجسم, أمّا الإعاقة العصبيّة المُستديمة فهي تأخر عقلي, صرع, خزل شقي, واستسقاء دماغي.

التشخيص: بالموجودات السريريّة والخزعة من الطفح والتي عادةً ما تكون مُشخصّةً.

العلاج: قد تستجيب الاختلاجات لمضادات الصرع, ولكنّها غالباً ما تُعنّد, ويجب إجراء فحصٍ عينيٍ متكررٍ لتدبير انفصال الشبكيّة في حال حدوثه.

3-5-3-التشنج الطفلي Infantile Spasms :

وهي متلازمةٌ مُرتبطةٌ بالعمر من نمط الرمع العضلي تحدث بنسبة 25 /100,000, يُمكن كشف سببٍ مستبطنٍ في 75% من الحالات (التشوهات الخلقية, الاختناق ما حول الولادة هي الأسباب الأشيع), ويُشكّل التصلب الحدبي حوالي 20% من الأسباب.

التظاهرات السريرية: يكون البدء عادةً بين عمر 4–7 أشهر و دوماً قبل عمر السنة, تتظاهر بالتشنج الصرعي epileptic spasms والذي هو عبارة عن تقلصاتٍ مقويّةٍ وجيزةٍ ثنائيّة الجانب للجذع وعضلات الأطراف, قد تكون متناظرةً أو لا, وهي إمّا عاطفة أو باسطة أو كليهما, تكون على شكل عناقيد 1–30 مرة يومياً, وكل عنقود بين 20–100 مرة, وغالباً ما تحدث عند الاستيقاظ من النوم.

تُعتبر التشنجات العاطفة هي النموذجيّة, وتُسمى تشنج السلام, تستمر بين 0,5–2 ثانية, وغالباً ما تتّبع الهجمة بكاء الطفل, أمّا الاختلاجات الباسطة فهي تشبه الطور الثاني من منعكس مورو, حيث يتحرك الرأس للخلف وتنبسط اليدين بشكل مفاجئ. [34]

يحدث التشنج الطفلي المجهول السبب عند رضيعٍ مع تطوّرٍ طبيعيٍ عند بدء التشنجات وبدون قصة اضطرابٍ قبل أو حول الولادة, ويكون الفحص العصبي ومحيط الرأس طبيعياً.

عندما تكون التشنجات ثانوية لسبب معروف (عرضيّة symptomatic) فالرضيع يكون شاذاً عصبياً أو متأخر التطوّر, ويعتمد الإنذار على السبب, وكقاعدةٍ عامّةٍ يكون الإنذار ضعيفاً في حالات النمط العرضي, ويوجد تأخر التطوّر قبل بدء التشنجات عند ثلثي الحالات.

التشخيص: غالباً ما يحدث تأخر بالتشخيص, وفي حالات عديدة يُعالج كمغص لعدة أسابيع قبل الاشتباه بهذه المتلازمة.

يُعتبر تخطيط كهربيّة الدماغ هو الاختبار الأكثر أهميّة للتشخيص, حيث يُفرّق بين التشنج الطفلي والرمع العضلي السليم في الطفولة الباكرة, كما تختلف موجودات التخطيط حسب مدة التسجيل, حالة النوم واليقظة, والسبب المستبطن.

الفوضويّة Hypsarrhythmia في التخطيط هي النموذج المُعتاد (في 75% من الحالات) خلال مراحل المرض الأولى, وهو عبارة عن شذوذٍ في النظم القاعدي مستمرٍ فوضويٍ chaotic من ذرى عالية و أمواج عشوائيّةٍ بطيئةٍ عالية الفولتاج, تظهر الفوضويّة اللانموذجية أو المتقطعة عادةً خلال السهاد أو النوم الفعّال, بينما قد يظهر نموذج كبت انفجار خلال النوم العميق.

المعالجة: يُعتبر الهرمون الموجه القشري ACTH هو المعالجة التقليديّة البدئيّة وهو فعّالٌ كمعالجةٍ قصيرة الأمد لضبط الاختلاجات, دون وجود تأثيرٍ على السبب المُستبطن, أي أنّه يُفيد كمعالجة عرضيّة, ويمكن إعطاء الستيروئيدات مثل البريدنيزيلون أيضاً. [35]

هناك عدة معالجات دوائية مُستخدمة هي الفالبروات, زونيازيد, كلونازيبام, يعتبر أيضاً الفيغاباترين دواء فعّال نوعيّ في حال التصلب الحدبي وعسر التصنع القشري.

الإنذار: يعكس بشكلٍ كبيرٍ السببّيات, حيث يموت 5% من المصابين, بينما يُطوّر 65% منهم نوباً صرعيّةً معنّدةً مثل لينوكس غاستو, كما يطوّر نصف المرضى عجزاً حركيّاً دائماً, ثلثا المرضى يكون لديهم غالباً اضطراب معرفي وحركي شديد, و يبقى عند 5-12% فقط تطوّرٌ حركيٌ جيدٌ.

3-5-4-الصرع الرمع العضلي الوخيم في الطفولة Severe Myoclonic Epilepsy In Infancy أو متلازمة درافيت Dravet Syndrome :

هو شكلٌ نادرٌ من اعتلال الدماغ الصرعي المُترقي, قد يكون محدّداً وراثياً, حيث توجد قصة عائليّة للاختلاج عند 25% من الحالات, يكون السبب عادةً غير مفهومٍ, يقول البعض بأنّها طفرةٌ في قنوات الصوديوم.

البدء عادةً خلال السنة الأولى مع ذروةٍ بعمر 5 أشهر, حيث يظهر عند رضيع سليم على ما يبدو, ثم يعاني من تدهورٍ عصبيٍ مترقٍي يؤدي إلى أذيّةٍ دماغيّةٍ مُزمنةٍ.

التظاهرات السريرية: تتميز الاختلاجات بأنّها :

- اختلاجات حروريّة رمعيّة باكرة عادة مطوّلة أو مديدة.
- نفضات رمع عضلي.
- غياب لا نموذجي.
- اختلاجات بؤريّة معقدة.

رغم أنّ الغياب أو الرمع العضلي ليس أساسيّاً للتشخيص لكنّ الحالة الصرعيّة (غياب- رمع عضلي) قد تكون متكررة. [36]

هناك ثلاث مراحل في التطور:

المرحلة الأولى خفيفة نسبياً: اختلاجاتٍ خلال مرض حموي وتتألف من نوب رمعيّة (وحيدة الجانب أو معمّمة) مُتكررة (النوب المقوية تكون استثناء), وتكون بشكل مُسيطر في الرأس والوجه مع فقد وعي, وقد تتطوّر لحالةٍ صرعيّةٍ.

المرحلة الثانية أشد نسبياً: يطوّر الطفل أنماطاً أخرى مثل الرمع العضلي, الغياب اللانموذجي, اختلاجات جزئيّة معقدة, وقد تحدث نوب مقويّة رمعيّة معمّمة بشكل ثانوي.

المرحلة الثالثة (السكونية static): قد تتحسن الاختلاجات لكن تبقى الشذوذات العقليّة والعصبيّة الشديدة بشكلٍ مزمنٍ.

وعلى الرغم من أنّ نوب الرمع العضلي هي نمط الاختلاج الأساسي (حسب تعريف المتلازمة), فآنّها قد لا تحدث في 5/1 من الحالات, وقد تسبق الاختلاجات الحروريّة.

التشخيص التفريقي البدئي: هو الاختلاجات الحروريّة.

خطوات التشخيص: يجب أن يُثار الاشتباه بهذه المتلازمة في حال وجود اختلاجاتٍ رمعيّةٍ clonic حروريّةٍ وحيدة الجانب مديدةٍ تحدث عادةً بعمر أشهرٍ, والتي قد تعاود خلال 1-2 شهر.

إجراءات التشخيص: الإجماع أنّه لا يوجد شذوذ استقلابي, وعادةً ما تكون خزعة العضلات والجلد طبيعية,أمّا التصوير الدماغي قد يكون طبيعياً.

تخطيط كهربيّة الدماغ: عادةً ما يكون بين النوب طبيعياً عند البدء, لكن لاحقاً يُظهر انفراغاتٍ شديدةٍ ومتكررةٍ معمّمةٍ على شكل ذرى متعددة polyspike , مع شذوذات انتيابيّة في السنة الثانية على شكل ذروة موجة معمّمة >2 هرتز عادةً ما تكون مسيطرة في جهة احدة, وتكون عفويّة لكن قد تتحرض بالتنبيه الضوئي, ويسهل ظهورها بالنوم, ونصف المرضى يُظهرون حساسيّةً ضوئيّةً photosensitive.

الإنذار: يحدث تدهورٌ وتراجعٌ روحيٌ وحركيٌ مع علاماتٍ عصبيّةٍ مُترقيةٍ (رنح, علامات هرميّة) خلال سنةٍ من بدء النوب, أمّا نسبة المواتية فهي عاليّةٌ. [37]

المعالجة: تكون الاختلاجات عادةً معنّدةً, وتُستخدم عادةً عدّة أدوية في تدبيرها, لكنّها صعبة الضبط, ويُعتبر كل من الكاربامازبين واللاموتريجين مضاد استطبابٍ.

3-5-5-متلازمة لينوكس غاستو Lennox Gastaut Syndrome (LGS) :

هو اعتلالٌ دماغيٌ صرعيٌ مُرتبطٌ بالعمر يحدث في الطفولة, حيث العمر الوسطي للبدء هو 3-5 سنوات, تتميز هذه المتلازمة بثالوث:

- أنماط متعددة من الاختلاجات المعنّدة, والتي تكون بشكلٍ أساسيٍ: مقويّة, غياب لانموذجي, وانيّة.
- شذوذات معرفيّة وسلوكيّة (تأخر عقلي).
- انفراغات ذروة موجة بطيئة 1,5-2هرتز منتشرة مع انتيابات من فعاليّةٍ سريعةٍ على EE. [38]

السببيات:

تكون هذه المتلازمة عرضيةً في 70% من الحالات لأسبابٍ مشابهةٍ لمتلازمة التشنج الطفلي.

تحدث ثلث الحالات بدون قصةٍ سابقةٍ أو دلائل لأذيّةٍ دماغيّةٍ (idiopathic أو possible symptomatic), ولا يوجد دليلٌ على تأهبٍ وراثيٍ.

سريرياً: تتميز هذه المتلازمة بتراجعٍ في التطوّر مع أنماطٍ متعددةٍ من الاختلاجات على شكل عناقيد, وعادةً ما تكون شذوذات السلوك والذكاء موجودةً قبل بدء الاختلاجات في 40–60% من الحالات حسب نوع الصرع (أساسي, عرضي,..), و تتطوّر نصف حالات التشنج الطفلي واعتلالات الدماغ الصرعيّة الأخرى إلى متلازمة لينوكس غاستو.

النوب المقويّة atonic: هي الأشيع والأبكر ظهوراً والأكثر تمييزاً للمتلازمة, وعادةً ما تكون وجيزةَ (10 ثواني) ومتناظرةَ, وتحدث غالباً خلال مرحلة النوم.

نوب الغياب اللانموذجي : تحصل في 3/2 من المرضى, يحصل تغيم وعي أكثر منه غياب الوعي.

النوب الوانيّة atonic: تحصل في نصف الحالات, حيث يكون فقد المقويّة فيها شديداً, ويشمل كل الجسم أو الرأس فقط, وهي السبب الأشيع لنوب السقوط مع أذيات الأسنان والأنف.

نوب الرمع للعضلي myoclonic: تحدث عند 11– 28% من المرضى, وتكون عادةً ثنائية الجانب ومتناظرة.

إجراءات التشخيص:يكون المرنان غالباً شاذاً, ويكشف السبب العضوي في حال وجوده.

EEG بين النوب: يوجد نظمٌ قاعديٌ شاذٌ يتضمن نوب من نظم سريع 10 هرتز(تُميز النوب المقويّة), مع انفراغات ذروة موجة بطيئة <2.5 هرتز مُعمّمة (تُميز نوب الغياب اللانموذجيّة) أوضح بالنواحي الأماميّة.

EEG أثناء النوب: يُظهر أمواجاً بطيئةً عاليةً وذرى متعددة سائدة بالمناطق الجبهية والصدغية في 75% من المرضى.

EEG بعد النوبة: هناك بطءٌ منتشر.

الإنذار: يموت 5% من المصابين, وعند 80-90% يستمر معهم الاختلاجات, يكون لدى 85-92% منهم اضطرابٌ شديدٌ بالوظائف الإدراكيّة. [39]

المعالجة: تفشل المعالجة الدوائية عادةً في ضبط النوب, وأفضل ضبطٍ يوجد عندما يتم تغيّير الدواء أو تغيّير الجرعة, وهذا التغيّير يُخفف الاختلاجات لمدة شهر أو أقل ثم تعاود من جديد.

قد تفيد الستيروئيدات وهرمون قشر الكظر في المتلازمة: الأساسيّة أو الخفيّة, الحالة الصرعيّة, وفي حالات اشتداد الاختلاجات.

3-5-6-عوز البيوتينداز Biotinidase Deficiency :

هو اضطرابٌ نادرٌ نسبياً, ينتقل كخلةٍ جسميّةٍ متنحيّة, يكون السبب فيه عيباً في امتصاص أو نقل البيوتين, و كان يدعى هذا الاضطراب سابقاً "البدء المتأخر لعوز الكاربوكسيلاز العديد".

سريرياً: تكون الملامح السريريّة البدئيّة عند الرضع غير المعالجين هي الاختلاجات, الرخاوة, أمّا الملامح اللاحقة فتتضمن الرخاوة, الرنح, تأخر التطوّر, عيوب الرؤيا, نقص السمع, علاماتٍ جلديّة, والتي تَتبع ب ضعفٍ وخزلٍ تشنجي وتناقصٍ في حدّة الرؤيا. [40]

التشخيص: مخبريّاً :حماض خلوني, فرط أمونيا الدم, بيلة حمضيّة عضويّة.

مرنان الدماغ: يكشف إصابةً واضحةً بالنوى القاعديّة., يُظهر المسح الوليدي عوز بيوتينداز بالمصل.

تكون فعاليّة الأنزيم في حالات العوز الشديد <10%, أمّا في حالات العوز الخفيف تكون الفعاليّة بين 10-30%.

المعالجة: تُعتبر المعالجة الباكرة بالبيوتين 5-20 مغ/ اليوم كافيةً لإزالة الأعراض وتحسين التأخر العقلي.

3-5-7-متلازمة راسموسين Rasmussen Syndrome

أو متلازمة اختلاج شقي- خزل شقي Hemiconvulsion- Hemiplegia Syndrome:

هو اضطرابٌ غير مفهومٍ تماماً ونادر الحدوث, على الرغم من أنّه وُصف سابقاً كشكلٍ من أشكال التهاب الدماغ البؤري الفيروسي (التهاب دماغ تحت حاد).

يبدأ باختلاجٍ رمعيٍ وحيد الجانب مفاجئٍ ومديدٍ, يُتبع بشللٍ دائمٍ بنفس الجهة, يحدث عند طفلٍ طبيعيٍ مع ذروة حدوثٍ خلال أول سنتين من العمر (بين 5 أشهر و 4 سنوات). [41]

سريرياً: يحدث الاختلاج الشقي فجأةً, ويتألف من نفضاتٍ رمعيّةٍ غير متزامنةٍ وحيدة الجانب, تستمر لساعاتٍ أو أيامٍ في حال عدم المعالجة المناسبة, وفي حال استمر لفترةٍ طويلةٍ قد ينتشر إلى الجهة الأخرى, قد يكون الوعي خلالها طبيعيّاً أو مُضطرباً, وقد يحدث انحرافٌ مقوي للعينين أو الرأس.

يتّبع الشلل الشقي الاختلاج بنفس الجهة في كل الحالات, ويكون شديداً ودائماً في أكثر من 80% من الاصابات, يُصاب الوجه دائماً مع تطوّر حبسةٍ في حال إصابة نصف الكرة المخيّة المُسيطر.

السببّيات: يحدث عادةً في سياق مرضٍ حمويٍ, والذي يُسبب غالباً خمجاً في الجملة العصبيّة المركزيّة مثل التهاب الدماغ بالهربس أو الحماق, هناك بعض الحالات الرضيّة أو الوعائيّة المنشأ.

إجراءات التشخيص: يعتبر إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي CSF إلزاميّاً عند الأطفال الأصغر من 18 شهراً, ويتم إجراء التصوير الدماغي بالرنين المغناطيسي قبل البزل, والذي يُظهر عادةً وذمةً في الجانب المصاب, مع تطوّر لاحق لضمورٍ نصفيٍ في حال النوب المطوّلة.

EEG غير هام بالمرحلة الحادة, لكنّه يُظهر انفراغاتً من أمواجٍ بطيئةٍ 2-3 هرتز عالية السعة نظميّةٍ تتداخل مع ذرى.[42]

الإنذار: يعتمد على السبب وسرعة التدبير, وبشكلٍ عامٍ تُعتبر المعالجة صعبةً لأنّ مضادات الصرع الإعتياديّة لا تفيد عادةً في إيقاف الاختلاجات أو منع ترقي الشلل الشقي, ويُنصح باستخدام المعالجات الكابتة للمناعة, ويُعتبر استئصال نصف الكرة المخيّة الباكر هو المعالجة المُختارة.

3-5-8-صرع الرمع العضلي المترقي:

يتضمن العديد من الاضطرابات المترقيّة والتي تتميز ب:

- رمعٍ عضليٍ myoclonus.
- نوب الاختلاجات التي قد تكون مقويّة رمعيّة, رمعيّة, رمع عضلي.
- تدهور عقلي مترقٍ.

- رنح مخيخي, حركات لا اراديّة, أو كلاهما.

قد يكون السبب في بعض الحالات عوزاً أنزيمياً ليزوزوميّاً, وفي البعض الآخر اضطراباتٍ متقدريّةً, حيث نذكر منها:

داء لافورا Lafora Disease:

مرضٌ وراثيٌ نادرٌ ينتقل بصفةٍ جسميّةٍ مُتنحيةٍ كطفرةٍ في الجين الذي يُرمز اللافورين (Laforin) (مثبط تيروزين كيناز) على الصبغي (6P). [43]

سريرياً: يكون البدء بين عمر 11– 18 سنة وبعمرٍ وسطيٍ 14 سنة:

- اختلاجات رمع عضلي أو مقويّة رمعيّة (وهي التظاهرة البدئيّة عند 80% من المرضى).
- الأهلاسات شائعة.
- الرمع العضلي يترقى ببطء.
- التأخر العقلي يبدأ باكراً ويترقى بشدةٍ.
- لاحقاً يتطوّر: رنح, شناج, حركات لا إراديّة, علامات مخيخيّة, وخارج هرميّة وعادةً ما تكون متأخرةً بالسير.
- الموت خلال 5 أو 6 سنوات من بدء الأعراض.

التشخيص: قد يكون تخطيط كهربيّة الدماغ طبيعياً في البدء, ولاحقاً يتطوّر ذرى متعددة polyspikes معمّمة غير نوعيّة خلال اليقظة, يُصبح النظم القاعدي لاحقاً بطيئاً ومشوشاً بشكلٍ مترقي, كما تصبح فعاليّة النشاط الصرعي أكثر ثباتاً.

يمكن أن يتم التشخيص بالخزعة الجلديّة التي تُظهر اشتمالات تتلوّن بملون **Schiff**, لكنّ يعتمد التشخيص الأكيد على الطفرة.

المعالجة: معالجة السبب المستبطن غير متوفرة, وعادةً ما تُصبح الاختلاجات معنّدةً على معظم الأدوية.

3-5-9-التهاب الدماغ المصلّب الشامل تحت الحاد Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE):

هو نمطٌ نادرٌ من التهاب الدماغ المزمن بالحصبة, والذي يحصل بشكلٍ متوطنٍ في العديد من المناطق من العالم, وقد اختفى تقريباً بشكلٍ كاملٍ في البلدان التي تتلقى لقاحاتٍ روتينيةٍ ضد الحصبة.[44]

يكون متوسط العمر عند البدء في المجتمعات غير الممنّعة 8 سنوات, وكقاعدةٍ عامةٍ فقد عانى الأطفال المصابون بال SSPE سابقاً من خمجٍ بالحصبة الألمانيّة في أعمارٍ مُبكرةٍ, ونصفهم قبل عمر 2 سنة.

ويُعتبر الخمج المُصاحب بفيروسٍ ثانٍ في وقت التعرض البدئي للحصبة, والكبت المناعي عوامل خطرٍ إضافيّةٍ لتطوّر **SSPE**.

الملامح السريريّة: تكون الأعراض البدئيّة للمرض عبارةً عن تغيراتٍ في الشخصيّة وتراجع الأداء المدرسي, حيث تتضمن تغيرات الشخصيّة السلوك العدواني أو الإنسحاب, وعادةً ما يراجع الأهل طبيباً نفسيّاً لتقييّم الحالة في البدء, ويُظهر فحص الشبكيّة في هذه المرحلة المُبكرة تغيراتٍ تصبغيّةٍ في اللطخة.

تتطوّر لاحقاً الاختلاجات وتكون عادةً معمّمةً من نمط الرمع العضلي, ويُظهر مخطط كهربيّة الدماغ في هذه المرحلة النمط النموذجي من معقدٍ انفجاريٍ ذروة موجة بشكلٍ دوريٍ كل 5-7 ثانية, ويحدث بشكلٍ متزامنٍ مع نفضات الرمع العضلي.

يُظهر الطفل المصاب بعد بدء الاختلاجات تدهوراً عصبيّاً سريعاً يتميز ب شناجٍ, نساوةٍ, وحركاتٍ لا اراديّةٍ, وخلال 1-6 سنوات من البدء يُصبح الطفل بحالةٍ انباتيةٍ مزمنةٍ.

التشخيص: يجب الاشتباه بالتشخيص اعتماداً على السير السريري ومخطط كهربيّة الدماغ النموذجي الدوري المترافق مع الرمع العضلي, أمّا إثبات التشخيص فيتطلب إظهار ارتفاع عيار الأجسام الضدية تجاه الحصبة الألمانية في السائل الدماغي الشوكي **CSF**, وعادةً ما يترافق مع ارتفاع تراكيز الغاما غلوبولين في **CSF** أيضاً, وعدا ذلك يكون فحص ال **CSF** طبيعياً, كما يظهر ارتفاع عيار الأجسام الضدية للروبيلا في الدم بشكلٍ ملحوظٍ.

المعالجة والإنذار: يُظهر بعض المرضى تحسناً أو استقراراً بعد حوالي 6 أسابيع من المعالجة بالانترفيرون ألفا داخل البطينات, حيث يُعطى بجرعة 105 وحدة/م^2 من سطح الجسم/اليوم مع

الايزوبريوزين Isoprinosine 100 مع/كغ/يوم, ويُمكن إعادة هذا الكورس حتى 6 مرات بفواصل 2-6أشهر, أمّا الاختلاجات فعادةً ما تكون معنّدة.

3-5-10-متلازمة عوز ناقل الغلوكوز النمط 1 (GLUT1-DS)

GLUT1 هو بروتينٌ مرتبطٌ بالغليكوزيل على شكل استطالةٍ غشائيّةٍ, يؤمّن دخول الغلوكوز الأساسي عبر الحاجز الدموي النسيجي, وهو بشكل خاص يُسهّل نقل الغلوكوز عبر الحاجز الدموي الدماغي, لذلك فعوز GLUT1 يؤدي لنقص تركيز الغلوكوز في السائل الدماغي الشوكي, وبما أنّ الغلوكوز هو الوقود الرئيسي لاستقلاب الطاقة في الدماغ لذلك يُسبب هذا المرض اضطراباً في توافر الطاقة للدماغ.

الوراثة: ينتقل بوراثةٍ جسميّةٍ قاهرةٍ أو فراديّةٍ, فأغلبيّة المرضى يحملون طفراتٍ مُتغايرة الزيجوت في جين GLUT1 المتوضع على الذراع القصير للصبغي 1, وهذه الطفرات لها أنماطٌ متغايرةٌ. [45]

التظاهرات السريريّة: يكون البدء في النمط الكلاسيكي النموذجي خلال السنة الأولى من الحياة, حيث يُطوّر أغلبية المصابين النوب خلال الأشهر القليلة الأولى بعد الولادة, وعادةً ما تكون بأنماطٍ مختلفةٍ حسب العمر, فعند الرضع تكون نوب الحملقة, الحركات العينية الغريبة, نوب السقوط, ونوب الزرقة هي الأعراض الشائعة, بينما تتظاهر عند الأطفال الأكبر بشكلٍ مسيطرٍ على شكل نوب غيابٍ لا نموذجي مع نوب رمعٍ عضلي وأحياناً نوب الصرع الكبير, وتكون عادةً مقاومةً للعلاج بالأدوية المضادة للصرع, وتُثار بالصيام.

يتبع بدء الاختلاجات تأخر في التطوّر, وصغر رأسٍ مكتسبٍ, أمّا الملامح السريرية الأخرى والتي تُلاحظ بشكلٍ متسلسلٍ لاحقاً (رنح متقطع, رقص كنعي, عسر حركة, وشلل شقي متناوب), و تُثار هذه الأعراض بالصيام, وهناك أشكال أخف في الأنماط غير الكلاسيكية.

التشخيص: لا تلاحظ ملامح شكليّةٍ واضحةٍ, ولا توجد شذوذات دماغيّة بالتصوير العصبي البنيوي, لكن قد تظهر دراسة **PET** امتصاصاً قشرياً مع انخفاضٍ واضحٍ في الإستقلاب في المناطق الصدغية والمهادين وبشكلٍ أقلٍ بالنوى القاعدية, يجب أن يتم الاشتباه بمتلازمة عوز GLUT1 عند أي مريض مع نقص سكر السائل الدماغي الشوكي في غياب نقص سكر المصل أو انتان الجملة العصبية المركزية.

تكون تراكيز سكر CSF عند المرضى بشكل عام أقل من 45 مع/دل, لكنّنا نحتاج للتشخيص إلى تحديد نسبة سكر ال CSF إلى سكر المصل, ويتم الحصول عليه في الحالة الإستقلابية المُستقرة خارج النوبة

بعد صيام 4–6 ساعات, مع قياس سكر المصل قبل البزل القطني لتجنب ارتفاع سكر المصل المحرض بالشدّة, حيث تدل نسبة سكر ال CSF إلى سكر المصل < 0,46 (الطبيعي > 0,6) على التشخيص.

قد يكون تخطيط كهربيّة الدماغ بين النوب طبيعياً, بينما يُظهر التخطيط أثناء النوبة نموذجاً صرعيّاً أو بطءً موضعاً بشكلٍ مسيطرٍ عند الرضع, وانفراغات صرعيّة من نموذج ذروة موجة 2,5–4 هرتز مُعمّمةً عند الأطفال الأكبر, مع تحسنٍ بعد إعطاء الغلوكوز أو تناول الطعام.

يجب إثبات التشخيص بالطرق الوراثيّة الجزيئيّة, مع أو بدون دراسات امتصاص الغلوكوز داخل الكريات الحمراء (والتي تظهر بوفرة GLUT1). [46]

المعالجة والإنذار: يتمّ انتاج الكيتون في الحالات الفيزيولوجيّة الطبيعيّة وكإستجابةٍ للصيام في الكبد, ويزود الدماغ بالطاقة البديلة عن الغلوكوز, وهذه الحالة يمكن أن يتم احداثها عبر الحمية الكيتونيّة عالية الشحوم ناقصة السكريات والتي أُثبت أصلاً دورها في علاج الصرع المعنّد, حيث يستجيب غالبيّة مرضى هذا الاضطراب لهذه الحمية.

ويجب تجنب مثبطات ناقل الغلوكوز 1 مثل بعض الأدوية الصرعيّة (كالفينوباربيتال, الديازيبام), ميتيل كزانتينات (كالتيوفيللين, الكافيين), الكحول, والشاي الأخضر.

وإذا كان هناك ضرورة لاعطاء أدويةٍ مضادةٍ للصرع (كما في حالات عدم المطاوعة أو عدم تقبّل الحمية, أو الضبط غير التام للنوب بواسطة الحمية) يمكن استخدام أدوية لا تؤثر على GLUT1 مثل الكاربامازبين أو الفينتوئين.

3-5-11-الصرع المستجيب للبيريدوكسين Pyridoxine-Responsive Epilepsy (PRE):

هو سببٌ نادرٌ للاختلاجات المعنّدة في الطفولة الباكرة, وقد يبدأ باختلاج داخل الرحم منذ الشهر الخامس من الحمل, وقد يعاني بعض المصابين من نقص أكسجةٍ أثناء الولادة كنتيجةٍ لهذا الاضطراب.[47]

التظاهرات السريريّة: يجب أن تفرّق الصورة السريريّة للصرع المستجيب للبيريدوكسين النموذجي عن الأشكال غير النموذجيّة, حيث يتميز الشكل النموذجي بالمعايير التالية:

i. بدء الاختلاجات قبل الولادة أو بعدها بفترة وجيزة.

ii. استجابة سريعة للبيريدوكسين.

iii. معند أو مقاوم للأدوية المضادة للصرع الأخرى.

iv. اعتماد على جرعة صيانة من البيريدوكسين.

تكون الاختلاجات في البدء متقطعةً, وقد تتفاقم لتصبح حالةً صرعيّةً, حيث يمكن ملاحظة جميع أنماط الاختلاجات, قد تكون على شكل نوب وجيزة, لكنّها غالباً مديدة مع تكرر الحالة الصرعيّة.

تختلف التظاهرات غير النموذجيّة عن السابق بما يلي:

ا. بدء متأخر للنوب حتى عمر 18 شهر.

اا. فواصل مديدة خالية من النوب بدون معالجة بالبيريدوكسين (تصل حتى 5 أشهر).

ااا. تحتاج لجرعاتٍ عاليةٍ من البيريدوكسين.

قد يُعزى هذا الاضطراب لنقص GABA الدماغي, حيث وُجد مستويات منخفضة لل GABA في ال CSF والدماغ, وقد تمّ افتراض أنّ المرضى المصابين قد يكون لديهم عيوبٌ جينيّةٌ في موقع ارتباط البيريدوكسال فوسفات على الأنزيم المطلوب لتصنيع ال GABA, حيث لوحظ طفرات في جين ALDH7A1 و المتوضع على الصبغي 5, وينتقل هذا الاضطراب بوراثةٍ جسميةٍ متنحيةٍ. [48]

التشخيص: يُعتبر اعتلال الدماغ الصرعي عند الوليد حالةً اسعافيّةً, ويجب أن تُوضع القرارات حول التدابير العلاجيّة بشكلٍ سريعٍ حتى قبل صدور النتائج المخبريّة النوعيّة في حال توفرها, لذلك تبقى الملامح السريريّة والاستجابة التخطيطيّة للمعالجة بالبيريدوكسين هي المعايير التشخيصيّة الأهم.

يظهر تخطيط كهربيّة الدماغ نموذج كبت انفجار, والذي يتحسن بشكلٍ فوريٍ بعد إعطاء البيريدوكسين أثناء اجراء التخطيط, لذلك تمّت التوصية بإجراء هذا الاختبار عند الأطفال الصغار والذين لديهم اضطراب صرعي مقاوم بآليّةٍ إمراضيّةٍ غير واضحةٍ, يوضع التشخيص الدقيق بالإختبارات الجينية الجزيئية لكشف طفرات ALDH7A1.

المعالجة والإنذار: يُعطى البيريدوكسين الوريدي بجرعة 50–100 مغ عند الوليد المصاب أثناء المراقبة التخطيطيّة حيث تتوقف النوب خلال دقائق مع تحسن التخطيط بشكلٍ ملحوظٍ, ويُعتبر هذا الإجراء تشخيصيّاً وعلاجيّاً في آنٍ واحدٍ.

ولاحقاً يحتاج المريض لجرعة صيانةٍ فمويةٍ 5-10 مغ/ كغ, وعادةً ما يبقى الأطفال أثناء العلاج بحالةٍ خاليةٍ من النوب إلّا في حالات الشدّة مثل مرضٍ حموي, لكن يُلاحظ من نواحي أخرى وجود صعوبات تعلمٍ خفيفة إلى متوسطة قد تتحسن عند رفع الجرعة العلاجيّة إلى 5-15 مع/كغ, مع ملاحظة أنّ الجرعات العالية من البيريدوكسين قد تسبب اعتلال أعصابٍ محيطية.

3-5-12-متلازمات الصرع الإنعكاسي Reflex Epilepsy Syndromes (RES):

يُشير مصطلح الصرع الإنعكاسي إلى النوب الصرعيّة التي تتحرض بشكلٍ مفاجئٍ ومتماثلٍ بتأثير منبهاتٍ ثابتةٍ ومعروفةٍ, والتي قد تكون حسيّة خارجيّة المنشأ, أو فعاليّات ذهنيّة داخليّة المنشأ.

ويجب أن تُفرّق هذه الظاهرة المميّزة عن النوب المُحَرضة التي تحدث عند المصابين بالصرع, أي أنّ المُحَرضات في الصرع الإنعكاسي تكون محدّدةً بشكلٍ خاصٍ و ثابتٍ, وقد تكون منبهاتٍ بسيطةً من نمطٍ حسيٍ (غالباً بصريّة, شميّة, أوقد تكون لمسيّة) تُحدِث النوب خلال ثوانٍ عادةً, أو منبهات معقدّة من نمطٍ معرفي (مثل التمرين, القراءة, الكلام, أوعزف الموسيقى) تُحدِث النوب خلال دقائق, وتكون النوب الصرعيّة فيها جزئيةً أو معمّمةً.

تشاهد عادةً متلازمة الصرع الإنعكاسي عند اليافعين, وبشكلٍ متساوي بين الجنسين, وهي نسبيّاً نادرة, ويُعتبر تشخيص هذه المتلازمات أمراً صعباً ومشوقاً في آنٍ واحد, ويتطلب فهماً دقيقاً بالوظائف الدماغيّة القشريّة, وغالباً ما يتم تصنيفها اعتماداً على المحرض الخاص المحدث لها.

الآليّة المُحتملة للصرع الإنعكاسي: يوجد فرضيتان لتطوّر النوب الإنعكاسية وهي قابلية فرط الاستثارة في مناطق محدّدة من القشر الدماغي لمنبهٍ محدّدٍ, و الإستعداد الجيني الوراثي للصرع الانعكاسي. [49]

المعالجة: على الرغم من أنّ تجنب المثيرات النوعيّة هو أمرٌ جوهريٌ في تدبير هذه النوب, لكنّ إعطاء الأدوية المضادة للصرع يُعتبر ضرورياً أيضاً, وبشكلٍ مشابهٍ للنوب الصرعيّة غير الإنعكاسيّة فإنّ نمط النوب هو ما يحدد نوع الدواء, إضافةً إلى ذلك فأنّ بعض المنبهات الخاصة تساعد على تحديد الدواء الموصوف.

تستجيب بعض الصروع الإنعكاسيّة بشكلٍ جيدٍ للمعالجة الدوائيّة أما البعض الآخر فهي مقاومةٌ ومعنّدةٌ وتتطلب تدابيراً إضافيّةً مُساعدةً غير دوائيّة. [50]

3-6-النمط الزمني للتّعنيد في الصرع:

يُعتقد أنّ التعنيد الدوائي في معظم الحالات هو بنيويٌ أو أساسيٌ، وبالتالي فإنّ التأهب موجودٌ بشكلٍ كاملٍ قبل النوبة الأولى أو على الأقل قبل بداية العلاج بمضادات الصرع.

لكن هناك أدلّة أنّ بعض المرضى الذين يُعانون من نوبٍ مُستجيبةٍ للمعالجة في البدء وحدث تطوّر الصرع المعنّد بعدها. [51]

3-7-الآليّات الكامنة وراء التعنيد في الصرع:

يُعتبر تدبير المرضى الذين يعانون من الصرع المعنّد تحديّاً كبيراً, وذلك لأنّنا لا نفهم تماماً كيف أو لماذا تتطوّر المقاومة الدوائيّة عند أشخاصٍ معينين. [52]

يُواجه الأطباء السريريّون باستمرارٍ مرضى يبدو أنّهم يُعانون من اضطراباتٍ نوبيّةٍ مُتشابهةٍ, ولديهم نفس الآليّات الإمراضيّة ,ونفس نمط الآفة, والموقع في فحوصات التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، ومع ذلك يستجيب البعض دون البعض الآخر.

يتضح هذا الموقف بشكلٍ أفضل من خلال قصةٍ مرضيّةٍ تمّ ذكرها لحالة شقيقتين تطوّر لديهما حالة صرع معمّم مجهول السبب في سن المراهقة, وأظهرت نتائج مخطط كهربية الدماغ (EEG) أنّ كلتيهما كان لديه انفراغات معممّة من نمط ذروة موجة أوليّةٍ في وقت التشخيص.

حيث لوحظ لدى إحدى الشقيقتين نوبتان معممّتان من النمط المقوي الرمعي فقط في كامل حياتها, وتمّ التحكم جيداً بالنوب بواسطة الكاربامازيبين، حتى وإن كان هذا هو الدواء الخاطئ أو غير المناسب لهذه المتلازمة الصرعيّة.

على النقيض من ذلك، فإنّ الأخت الأخرى كانت مصابةً بصرع الرمع العضلي الشبابي (JME) , مع فشل العديد من الأدوية المضادة للصرع (AEDs) بما في ذلك حمض الفالبرويك، اللاموتريجين في تحقيق الضبط المقبول للنوب.

لماذا استجابت هاتان الشقيقتان بشكلٍ مختلفٍ جداً للعلاج؟ هل يرجع ذلك إلى اختلافاتٍ جينيّةٍ، أم عوامل بيئيةٍ مبكرةٍ، أم إلى عاملٍ غير معروف أثر بشكلٍ فريدٍ في أحداهما دون الآخرى؟

يُمكن تصنيف الفرضيات الرئيسيّة للآليّات الخلوية للتعنيد إلى عدة مجموعاتٍ, على الرغم من أنّها لم تستطيع تفسير التعنيد بشكلٍ كاملٍ:

1- فشل الأدوية في الوصول إلى مواقع الهدف (فرضية الناقل Transporter Hypothesis):

وفقاً لفرضية الناقل فإنّ تقيّيد وصول الأدوية المُضادة للصرع إلى مواقع الاختلاج والمُتّهم بإحداث التعنيد أو المقاومة الدوائية هو نتيجةٌ إمّا لزيادةٍ في التعبير عن بروتينات نقل الأدوية أي زيادة عددها, حيث تقوم هذه البروتينات عبر شريط الارتباط ب **ATP** ((ATP–binding cassette (ABC) بتمرير ركائز الأدوية من الخلية بعكس مدروج التركيز مما يؤدي إلى انقاص امتصاص الدماغ للدواء، أو للتباين الوراثي في جين **ABCB1** مما يؤدي إلى زيادة فعاليّة الناقل.[53]

إنّ أكثر بروتينات نواقل التدفق التي تمّت دراستها على نطاقٍ واسعٍ هو البروتين السكري P (p–glycoprotein), والذي يُرَمز بواسطة جين **ABCB1**, حيث يتم التعبير عنه على المستوى الفيزيولوجي في الخلايا البطانيّة الشعريّة للدماغ، حيث يضخ الحيويات الأجنبيّة من داخل الخلايا إلى لمعة الشعيرات الدمويّة، ليتم الحفاظ على سلامة الحاجز الدموي الدماغي, وتقليل التراكم الدماغي لركائز الأدوية.

تمّ إثبات التوزع العالي للبروتين السكري P وغيره من نواقل التدفق في الشعيرات الدمويّة في عينات الدماغ التي تم استئصالها جراحيّاً من مرضى الصرع المقاوم للأدوية، بالإضافة للتعبير الشاذ له في الخلايا الدبقيّة والعصبيّة وذلك بشكلٍ متكررٍ.[54]

تعاني هذه الآليّة المُقترحة من ضعف الدليل على أنّ العديد من مضادات الصرع المُستخدمة سريريّاً هي ركائز للبروتين السكري P أو أي ناقل تدفقٍ دمويٍ دماغيٍ معروفٍ. [55]

2- تبدّل مواقع هدف الأدوية (فرضية الهدف Target Hypothesis):

تحدث المقاومة الدوائيّة للصرع وفقاً لفرضيّة الهدف، عندما تؤدي التبدلات البنيويّة (الجينيّة) أو المُكتسبة (المرتبطة بالمرض) في مواقع أهداف الأدوية إلى نقص الحساسيّة لمضادات الصرع. [56]

أي إنّه يحدث تغيّيرٌ في خصائص المستقبل للدواء الذي يرتبط بمضاد الصرع في الموقع المُستهدف للخلايا العصبيّة, كالتبدلات في القنوات الأيونيّة المعتمدة على الفولتاج ومستقبلات النواقل العصبيّة على سبيل المثال مستقبلات (GABA)، ممّا يقلّل من فعاليّة وحساسيّة الدواء بشكلٍ عام.[57]

وُجد أنّ تعدد الأشكال لجين **SCN2A** ، الذي يُرمز الوحدة الفرعية α2 لقنوات الصوديوم، مرتبطٌ بمقاومة الأدوية المضادة للصرع, وقد لوحظ أيضاً ترافق التعبير المتغاير للأنماط الفرعيّة من مستقبلات حمض أمينوبوتيريك γ نمط A (GABAa) عند المرضى الذين يعانون من صرع الفص الصدغي المقاوم, وهناك العديد من الأمثلة للتغيرات في فعاليّة الأقنية الأيونيّة المُرتبطة بالجهد وفعاليّة الناقل العصبي في نماذج الصرع المكتسبة، والتي يؤدي بعضها إلى تقليل الاستجابة لمضادات الصرع . [58]

يتمثل الضعف الرئيسي في الفرضيّة الهدفيّة أنّها لا تأخذ في الحسبان الملاحظة القائلة بأنّ المرضى غالباً ما يعانون من الصرع المقاوم للعديد من الأدوية ذات أنماطٍ مختلفةٍ من التأثير. [59]

3- الأدوية تُخطئ الأهداف الحقيقيّة:

تُعد الأدوية المضادة للصرع الحاليّة مُعدّةً فقط لمنع النوب, فهي لا تستهدف الآليّات الإمراضيّة المسبّبة, على سبيل المثال، تمّ تحديد الأجسام المضادة الذاتية للقنوات الأيونيّة المتورطة في التنبيه والتثبيط العصبي، بما في ذلك قنوات البوتاسيوم والكالسيوم المرتبطة بالفولتاج [60] ، ومستقبلات الغلوتامات ميتيل اسبارتات [61] و مستقبلات غاما أمينو بوتريك أسيد نمط B [62] (GABAB) في المرضى الذين يعانون من نوبٍ اختلاجيّةٍ لسببٍ غير معروفٍ، لا سيما في السياق السريري لالتهاب الدماغ وأحياناً مع الاصابة بسرطانٍ خفيٍ.

تدّعي فرضية أخرى أنّ المقاومة الدوائية قد تخف وتعاود الظهور في سياق المرض, لكن تُعد هذه النظريّة مثيرةً للجدل لأنّ الهوادة المؤقتة قد تكون نتيجة الإضافة الآنيّة لمضاد صرع جديد. [63]

تشمل الآليّات الخلويّة الأخرى المُقترحة للنوب المعند والصرع المقاوم: الإجهاد التأكسدي والخلل الوظيفي المتقدري, والاقتران الكهربائي, وتمثل هذه الآليّات أهدافاً مُحتملة لتطوير الأدوية في المستقبل. [64]

3-8-مقاربة طفلٍ مصابٍ بالصرع المعنّد:

يجب إحالة جميع المرضى الذين يعانون من نوبٍ صرعيّةٍ غير مستجيبةٍ إلى مركزٍ متخصصٍ لمزيد من التحقق في نوباتهم وللحصول على المشورة بشأن العلاج.

من أجل تطوير مقاربةٍ ناجحةٍ يجب أخذ ثلاثة أسئلة في الاعتبار:

A. هل يعاني المريض حقاً من الصرع؟

B. ما هو السبب / التشخيص الأساسي؟

C. هل الصرع حقاً معنّد؟

3-8-1-هل يعاني المريض حقاً من الصرع؟

تشير التقديرات إلى أنّ 20 إلى 30٪ من الأطفال المُحالين لتدبير الصرع المقاوم لا يعانون من الصرع أصلاً, فالعديد من الحوادث الانتيابيّة كما هو مبين في **الجدول رقم (5)** قد تُشخص بشكلٍ خاطىءٍ على أنّها نوبٌ اختلاجيّةٌ، مثل الغشي, العرّات, والشقيقة, رغم أنّ العديد من هؤلاء المرضى كانوا موضوعين على معالجة دوائية متعددة دون استفادةٍ واضحةٍ. [65,66]

الجدول رقم (5) أسباب الحوادث الانتيابيّة غير الصرعيّة الأكثر شيوعاً عند الأطفال

أسباب الحوادث الانتيابيّة غير الصرعيّة الأكثر شيوعاً عند الأطفال
نوب حبس النفس في الطفولة.
النوب نفسيّة المنشأ غيرالصرعيّة **(PNES)**.
العرّات وتشنج العادة.
الشقيقة.
اضطراب النظم القلبي والغشي.
نوب الارتعاد في الطفولة.
الدوار الانتيابي السليم في الطفولة.
خطل النوم Parasomnias , الجمدة cataplexy.
نوب الرعب.
النساوة الشاملة العابرة.
الحالة التخليطيّة الحادة.

النوب الكاذبة أو النوب النفسيّة المنشأ غير الصرعيّة **(PNES)** : هي حوادث تشبه نوب الصرع سريرياً, بدون دليلٍ كهربائيٍ على حدوث نوبةٍ على مخطط كهربيّة الدماغ, هذه الأحداث نفسيّة, وغالباً ما يُنظر إليها على أنّها اضطرابٌ تحويليٌ, حيث يستخدم الأطفال أو المراهقون ذوو آليّات التأقلم المحدودة للشدة دون وعي شكوى النوبة لحماية أنفسهم من المواقف المُربكة. [67]

تحدث النوب الكاذبة في كثير من الأحيان في مرحلة المراهقة أكثر منها في الطفولة الباكرة, وفي كثير من الأحيان عند الإناث أكثر منها عند الذكور بنسبة (1/3).

كما أنّ هذه النوب غير الاختلاجيّة شائعة أيضاً عند المرضى الذين يعانون من الصرع, وفي كثير من الأحيان تحدث النوب الكاذبة على الرغم من السيطرة على الصرع, وذلك عندما يكون لدى المريض الكثير من الضغوط ولديه آليّات تكيّفٍ غير كافيةٍ.

لذلك يجب على الأطباء المعالجين للأطفال المصابين بالصرع والذين يصعب تدبيرهم الانتباه إلى التغيير في طبيعة النوب أو السمات الخاصة بها والتي توحي بأحداثٍ غير صرعيّةٍ, وفيما يلي بعض التظاهرات التي تثير الشك بالنوب الكاذبة: [68]

- ✓ بدايةٌ مفاجئة لنوبٍ يوميّةٍ, متعددةٍ, و شديدةٍ بدون سوابق عصبيّةٍ سابقةٍ.
- ✓ الحركات ذات الخصائص الارتعاشيّة غير المتناظرة، بما في ذلك حركة الرأس من جانب إلى جانب, وحركات الذراع أو الساق غير المتوافقة للأعلى والأسفل، ودفع الحوض ..... إلخ.
- ✓ الأحداث غير النمطيّة ذات الخصائص المُتعددة المُتغيرة.
- ✓ الأحداث المُحَرَضة أكثر منها غير المُحرضة (عاطفيّة أو مثيرات أخرى).
- ✓ فترات من عدم الاستجابة التي يمكن خلالها التعجيل بالهجمات وإنهاؤها بالإيحاء, وعادةً لا يؤذي المرضى أنفسهم ولا يعانون من سلس البول أو البراز.
- ✓ يعض مرضى الصرع جانب اللسان أو الغشاء المخاطي للخد, بينما قد يعض مرضى الصرع الكاذب ذروة اللسان فقط.
- ✓ يعاني المصابون بالصرع من صعوبة وبطء في التنفس بعد حدوث التشنج, بينما عادةً ما يتبع أو يرافق النوب الكاذبة تسرع النفس.

التشخيص: يتم تشخيص معظم النوب الكاذبة عن طريق الملاحظة وحدها, وقد يكون التوصيف الجيد أو تصوير فيديو للحالة الذي يتم التقاطه عائليّاً كافياً, وفي حال استمرار الشك، فإن مراقبة مخطط كهربيّة الدماغ بالفيديو هو الاختبار الحاسم وهو أفضل طريقةٍ للتشخيص.

التدبير: غالباً ما نستخدم مساعدة استشاريين نفسيّين للأطفال الذين يعانون من النوب الكاذبة لتحديد عوامل الضغط عندهم والتعامل معها, بالإضافة إلى ذلك، فإنّ مضادات الاكتئاب من نمط **SSRIs** قد تكون مفيدةً للأطفال الذين يعانون من القلق أو الاكتئاب بما في ذلك سيتالوبرام 10–20ملغ/يوم ، إسكيتالوبرام 5–10 ملغ/يوم، أو سيرترالين 50–100 ملغ/يوم.

يؤدي التشخيص الصحيح والعلاج الملائم لحالات النوب الكاذبة إلى تجنب التعرض غير المناسب لمضادات الصرع وآثارها الجانبيّة المُحتملة، وتجنب زيادة المشكلات النفسيّة الكامنة.

3-8-2-ما هو السبب أو التشخيص الأساسي؟

يُعتبر التصنيف الدقيق لنمط النوب والمتلازمات الصرعيّة ضروريّاً لاختيار الأدوية المضادة للصرع المناسبة, كما يفيد تحديد السبب الكامن لها, في بعض الحالات يكون السبب واضحاً، على سبيل المثال الأذيّة الدماغيّة بنقص الأكسجة، الخمج الخلقي، أو التشوه الدماغي, ومع ذلك في كثير من الحالات لا يكون السبب واضحاً، وهناك دائماً مسألة ما إذا كان هناك مرضٌ تنكسيٌ عصبيٌ أساسيٌ أو استقلابيٌ.[69]

لذلك يجب أن يُجرى لجميع حالات الصرع المقاوم تصوير مقطعي محوسب عالي الدقة، ومن الناحية المثاليّة يتمّ إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي **MRI** .

على الرغم من وجود عددٍ كبيرٍ من الأمراض الاستقلابيّة العصبيّة التي تكون فيها النوب هي السمة البارزة، إلّا أنّ معظم هذه الأمراض سيتم اقتراحها في حال وجود سماتٍ سريريّة أخرى كما هو موضح في **الجدول رقم (6)**, ومع ذلك هناك عددٌ قليلٌ من الحالات التي قد يكون فيها الصرع المقاوم هو السمة الأوليّة الواضحة، والتي قد يكون من الصعب اكتشاف السمات السريريّة الأخرى على خلفية الصرع المعنّد.

الجدول رقم (6) الدلائل السريريّة التي تُوجه نحو الاضطرابات الاستقلابيّة الخلقيّة عند الأطفال

الدلائل السريريّة التي تُوجه نحو الاضطرابات الاستقلابيّة الخلقيّة عند الأطفال	
اضطراب الحركة المرافق	(حماضات الدم العضويّة).
تفاقم النوب في حالات الصيام	(عوز GLUT1) .
الإقياءات	(اضطرابات حلقة البولة).
رائحة البول الشاذة	(بيلة شراب القيقب، بيلة الفينيل كيتون).
تسارع النمو(العملقة، القامة الطويلة)	(عوز ناقلة GABA).
تشوه الوجه	(متلازمة زيلويغر).
شذوذات الشعر والجلد	(مرض مينكز, عوز البيوتينيداز).
المهق	(بيلة فينيل كيتون).
خلع العدسة	(عوز أوكسيداز الكبريتي, بيلة الهوموسيستيين).
الحلمات المقلوبة	(اضطرابات خلقية في الارتباط بالغليكوزيل).
ضخامة الأعضاء، السحنة الخشنة	(اضطرابات الخزن).
إصابة متعدد الأجهزة	(اضطرابات المتقدرات، اضطرابات البيروكسيزوم).

3-8-3-هل الصرع حقاً معنّد؟

أحياناً يوصف الصرع بأنّه معنّدٌ ولا يكون كذلك, فهناك عدة أسبابٍ لمثل هذا الصرع المعنّد الكاذب كما هو موضح في **الجدول رقم (7)**. [70]

الجدول رقم (7) بعض أسباب المقاومة الكاذبة للعلاج بالأدوية المضادة للصرع

الأسباب	أمثلة
دواء (أدوية) خاطئ	**غير ملائم لنمط النوبة, التفاعلات والحركيّة الدوائيّة غير مناسبة**
جرعة خاطئة	**منخفضة للغاية (الاعتماد المفرط على تراكيز مستويات المصل, وجود الآثار الجانبية التي تمنع زيادة الأدوية**
مسائل متعلقة بنمط الحياة	**عدم الامتثال الجيد للأدوية, تعاطي المنبهات أو الأدوية المنشطة أو المحرضة للنوب**

يجب إعطاء كل تجربةٍ للدواء مدّةً كافيةً مثلاً شهراً واحداً على الأقل بالنظر إلى الطبيعة المتموجة تلقائياً لمعظم أنواع الصرع (ما لم يكن هناك تدهورٌ حادٌ أو شديدٌ), فقد يكشف التاريخ الدوائي وجود تجربةٍ غير كافيةٍ لإعطاء أحد الأدوية أو أكثر، لذلك أحياناً عند بعض المرضى، تكون العودة إلى دواءٍ مضاد للصرع سبق تجربته بجرعةٍ أو توليفةٍ مختلفةٍ يكفي للسيطرة على النوب.

لهذا السبب، من الأفضل عادةً أن تكون تغييّرات الأدوية في المنزل, ويتم مراقبتها في العيادات الخارجيّة بدلاً من المستشفى لتجنب فترة الاستشفاء الطويلة, وأيضاً له فائدة إضافيّة تتمثل في منع الأطباء من الاستسلام لإغراءٍ لا يقاوم على ما يبدو لتغيّير الأدوية المضادة للصرع كل بضعة أيام عند طفلٍ في المستشفى يُعاني من نوبٍ غير خاضعةٍ للسيطرة.

من المهم أيضاً تحديد ما إذا كان قد تمّ إعطاء جرعة كافية من كل دواء, في هذا الصدد، فإنّ مفهوم المجال العلاجي لتركيز الأدوية المضادة للصرع في الدم ليس مفيداً دوماً.

ومع ذلك، قد يشير الانخفاض المستمر في تركيز الدم إلى عدم الإمتثال أو المطاوعة والذي يُعدّ عاملاً مهماً في التعنيد الزائف, ففي الواقع أظهرت الدراسات أنّ حوالي 10–30٪ من مرضى الصرع المعنَّد لا يمتثلون للعلاج الموصوف لهم من مضادات الصرع, فإنّ إعطاء الأدوية المضادة للصرع بشكلٍ غير منتظمٍ يُسبب تعنيد الصرع, لذلك فإنّ إمتثال المريض والوالدين له أهميّةٌ كبيرةٌ.

وقد ينتج فشل العلاج الدوائي أيضاً عن الفهم غير الكافي للخصائص الدوائيّة للأدوية المضادة للصرع، ولا سيما مدى الفعاليّة السريريّة و الحركيّة الدوائيّة, ويجب دائماً مراعاة احتمال أن يكون العلاج بأحد الأدوية هو من سبّب سوء الحالة في الصرع, ومن المحتمل أنّ جميع الأدوية المضادة للصرع شائعة الاستخدام يمكن أن تؤدي في وقت ما إلى تفاقم النوب. [71]

يمكن أن تزيد الفينيتوين، الكاربامازيبين، الغابابنتين، أوكسكاربازيبين، الفيغاباترين، التيغابين، والبريغالين النوب سوءاً في صرع الغياب ونوب الرمع العضلي, ويمكن أيضاً أن يؤدي اللاموتريجين إلى تفاقم بعض متلازمات الصرع الرمع العضلي. كما قد تؤدي البنزوديازيبينات إلى تفاقم النوب المقويّة.[72]

يمكن أيضاً أن يكون الحرمان من النوم والتوتر والأدوية المنشطة من العوامل الشائعة المُحرضة للنوب كما هو موضح **بالجدول رقم (8)**.

الجدول رقم (8) العوامل المُحرضة للنوب أو التي تُخفض عتبة الاختلاج

العوامل المُحرضة للنوب أو التي تُخفض عتبة الاختلاج
الحرمان من النوم.
انسحاب الكحول أو الباربيتورات.
المنبهات العصبيّة.
التفاعلات الدوائيّة: الكينولون والمضادات الحيوية كالايميبينيم، مضادات الهيستامين، موسعات القصبات, مضادات الاحتقان الجهازيّة, الفينوثيازين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات, الأدوية المنشطة الدماغيّة مثل الميتيل فينيدات
الأخماج الجهازيّة.
حالة فرط التهوية.
وميض الأضواء, سوء مشاهدة التلفاز.
اضطراب الجهاز الهضمي.

يتم وضع تشخيص الصرع المعنّد بمجرد استبعاد الحالات ذات التعنيد الكاذب، مع استمرار معاناة المريض من أكثر من نوبة صرعٍ واحدةٍ شهرياً على الأقل على الرغم من العلاج بمضادات الصرع المُلائمة و بجرعةٍ مناسبةٍ.

3-9-إعادة تقييّم تشخيص الصرع المعنّد:

يتطلب الأمر من الطبيب الذي يعتني بالطفل المصاب بالصرع المقاوم أن يكون لديه نهجٌ واضحٌ في التشخيص والإستقصاءات المناسبة.

3-9-1-التقييّم السريري:

تُعتبر القصة المرضيّة والفحص السريري من الوسائل الأساسيّة في تقييّم الطفل المصاب بالصرع المقاوم.

يسرد **الجدول رقم (9)** النقاط البارزة التي يجب تضمينها في التقييّم السريري. [73]

الجدول رقم (9) التقييّم السريري لطفلٍ مصابٍ بالصرع المقاوم:

- التاريخ.
- عمر بدء النوب.
- وصف دقيق للنوب: ما قبل النوبة، النوبة، ما بعد النوبة.
- تسارع الأحداث.
- أنواع النوبات، تطوّرها.
- علاقة النوب بالحمى.
- سوابق نوب حروريّة (بسيطة / معقدة).
- الحوادث أو الأمراض المرافقة غير الصرعيّة.
- الأدوية المضادة للصرع: الأسماء، الجرعات، المدة، مطاوعة المريض (الامتثال للدواء)، الاستجابة.

- التأثيرات الجانبية.
- مسار التطوّر: طبيعي، توقف، تراجع.
- مؤشرات لأخطاء الاستقلاب الخلقيّة (مذكورة سابقاً).
- الأمراض المُرافقة.
- قصة النوم.
- القصة المرضيّة المُفصّلة للولادة وفترة ما قبل الولادة / تاريخ ما بعد الولادة.
- سوابق رض أو خمج الجهاز العصبي المركزي.

•الفحص

- القياسات السريريّة: محيط الرأس, الوزن.
- تشوه الوجه.
- الملامح الجلدية العصبيّة (الوحمات أو بقع ناقصة الصباغ).

يجب الحصول على قصةٍ مرضيّةٍ شاملةٍ, حيث تُعتبر القصة الدوائيّة المُفصلّة مهمّةً لتحديد ما إذا تمّ تلقي مضادات الصرع المُلائمة، وبالجرعات المناسبة مع الوصول إلى المستويات العلاجيّة المطلوبة.

قد يُوجه الفحص الجسدي إلى مزيد من الإستقصاءات مثل الكشف عن الوحمات الجلدية العصبيّة والتي تقترح وجود التصلب الجلدي, متلازمة ستورج ويبر, أو الورام اليفي العصبي، أو وجود عدم تناسق دقيق في القوة أو المهارات الحركيّة الدقيقة، مما يشير إلى احتمال حدوث نوبٍ اختلاجيّةٍ مُرافقةٍ تسبب عيوباً وظيفيّةً.

3-9-2-الإستقصاءات:

غالباً ما تكون الإستقصاءات الإضافيّة للبحث في الآليّات الإمراضيّة خاصةً بكل مريض, و تشمل عموماً تحليل الدم العام وتحليل البول للبحث عن الاضطرابات الاستقلابيّة الوراثيّة، الصيغة الصبغية للبحث عن الاضطرابات الصبغية مثل متلازمة الصبغي الهش X , وأيضاً تحليل السائل الدماغي الشوكي (**CSF**).

قد يعاني الطفل الذي يعالج من نوبٍ غير نموذجيّةٍ مقاومةٍ للعلاج مع تاريخ من نوبٍ اختلاجيّةٍ صباحيّةٍ باكرةٍ على شكل عناقيدٍ من متلازمة عوز ناقل الغلوكوز 1 مترافق مع انخفاض نسبة غلوكوز السائل الدماغي الشوكي إلى غلوكوز الدم.

هناك العديد من المؤيدين بأنّ تحليل CSF يجب أن يتم إجراؤه عند جميع الأطفال مع صرع معنّد لنفي هذه الحالة، والتي لديها استجابة ممتازة للمعالجة مع الحمية الكيتونيّة . [74]

3-9-2-1-إجراءات التشخيص للاضطرابات الاستقلابيّة:

قد تشاهد الصروع المعنّدة في العديد من الإضطرابات الإستقلابيّة العصبيّة كما هو موضحٌ في الجدول رقم (4), وقد يكون الاضطراب المولّد للصرع في هذه الاضطرابات ثانوياً لنقص الطاقة, الإنسمام, ضعف الوظيفة العصبيّة, اضطرابات في نظام النواقل العصبيّة, أو التشوهات الدماغيّة المُصاحبة.

هناك العديد من المؤشرات السريريّة التي قد توجه طبيب الأطفال كما في الجدول رقم (6) للتحقق من الاضطرابات الاستقلابيّة, وقد يكون هناك ما يبرر إجراء المتابعة الاستقلابيّة للأطفال المُتوقع متابعتهم بالحمية الكيتونيّة.

يجب أن تُجرى استقصاءاتٍ إضافيّةً أكثر نوعيّةٍ وذلك حسب التوجه السريري, والتي يُمكن أن تتضمن التحليل الطيفي الشامل **TMS**، وتحليل الطيف اللوني الشامل للبول، والحموض الدسمة طويلة السلسلة (اضطرابات البيروكسيزوم), عديدات السكاريد المخاطيّة في البول, وحيدات السكريد المخاطيّة, اختبار كبريتيت البول (عوز ازكسيداز كبريتيت), تحليل الأنزيمات لاضطرابات الليزوزوم, كرياتين المصل, نحاس و سيريلوبلازمين المصل, سكر ولاكتات السائل الدماغي الشوكي, وخزعة الجلد والعضلات.

3-9-2-2-الإختبارات الجينيّة:

يُشير وجود ملامح مُوجهّةً مثل تشوّه الشكل, صغر محيط الرأس, تأخر النمو, الإعاقة الذهنيّة, ونقص المقويّة العضليّة إلى وجود متلازمةٍ جينيّةٍ كامنةٍ, وبشكلٍ عامٍ ، يُعدّ الاختبار الجيني مُفيداً للغاية في حالة متلازمة Dravet والمتلازمات ذات الصلة، متلازمة التشنج الطفلي بدون أي آليّةٍ إمراضيّةٍ واضحةٍ، الصرع مع تشوهات الدماغ، والصرع مع الإعاقة الذهنيّة أو خلل البنية. [75]

ولا توجد اختباراتٌ جينيّةٌ مُفيدةٌ مُتاحةٌ حتى الآن بالنسبة لمتلازمات الصرع المُعممّة أو البؤريّة.

يمكن للتحليل الصبغي المعياري اكتشاف التبدلات في بنية الكروموسومات (الحذف، الإزدواجية، الإزفاء، الإنقلاب), أو في عدد الكروموسومات (أحادي الصبغي، تثلث الصبغي).

يمكن لتهجين الفلوروسنت في الموقع **(FISH)** تحديد وجود أو غياب أو إعادة ترتيب مقاطع DNA معينة, كما يمكنه اكتشاف حذفٍ صغيرٍ بحجمٍ يصل إلى1 ميغابت في الثانية **Mbp** .

هناك تقنيات جديدة حسّاسة مثل اكتشاف متغيرات عدد النسخ **(CNVs)** المُرتبطة بالصرع, تمّ تحديد ثلاثة CNVs المتكررة الأكثر شيوعاً في 15q13.3, 16p13.11, 15q11.2 كعوامل خطرٍ كبيرة للصرع المعند . [76]

3-9-2-3-تخطيط كهربيّة الدماغ (EEG) :

يُعتبر تسجيل مخطط كهربيّة الدماغ لفروة الرأس لفتراتٍ طويلةٍ عند طفلٍ مصابٍ بالصرع المقاوم للعلاج إجراءاً فائق الأهميّة.

يهدف تسجيل مخطط كهربيّة الدماغ إلى:

i. تصنيف المتلازمات الصرعيّة (على سبيل المثال، متلازمة لينوكس –غاستو، متلازمة West).
ii. تحديد تموضع الآفة المولّدة للصرع في حالات الصرع البؤري.
iii. تشخيص الحالة الصرعيّة غير التشنجيّة.
iv. تقييّم الأحداث غير الصرعيّة المُشتبه بها والتي قد تُسهم في التعنيد الكاذب.
v. مفيد بشكلٍ خاصٍ عند الولدان لتقييّم النوبات المُخاتلة (subtle) المُشتبه بها والحركات الإنتيابيّة غير الصرعيّة مثل الرمع العضلي الإرتكاسي.

يُعتبر إجراء التخطيط أثناء النوم أمراً مفيداً, ويُفضل النوم الطبيعي ولكن إذا تطلب الأمر تخديراً، فمن الحكمة اجراء التخطيط أثناء الصحو في بداية التسجيل ولاحقاً إعطاء منوّم كالكلورال هيدرات, كما يمكن إجراء تخطيط مُطوّل 24 ساعة (هولتر) أثناء القبول بالمشفى, والذي يُقدم معلوماتٍ إضافيّةٍ وخاصةً في الحالات المشكوك بها, وأحياناً يقدم تخطيط كهربيّة الدماغ داخل الجمجمة فائدةً إضافيّةً. [77]

3-9-2-4-التصوير العصبي Neuroimaging:

أحدثت التطورات في التصوير العصبي قفزةً نوعيّةً في تدبير صرع الطفولة بشكلٍ عامٍ وخاصةً الحالات المعنّدة . [78]

يُزود التصوير العصبي بتحليلٍ بنيويٍ مفصّلٍ لتحديد الآفات المعزولة أو مناطق التشوهات القشريّة الكامنة التي قد تُمثل المناطق المولدة للصرع, كما يمكن استخدامه أيضاً لتقديم تفاصيل عن مناطق معينةٍ خاصة من الدماغ مسؤولةٍ عن الوظائف الحركيّة والحسيّة واللغة والذاكرة.

حيث أصبح دور التصوير المقطعي المحوسب (**CT**) محدوداً, فهو قد يساعد في تقديم تشخيصٍ بدئيٍ لاضطراباتٍ محددّةٍ مثل داء الكيسات المذنبة الدماغيّة، الأخماج داخل الرحم، المتلازمات الجلديّة العصبيّة مثل متلازمة ستورج ويبر , ومعقد التصلب الحدبي, وبعض الأورام العصبيّة.

بينما يُعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي (**MRI**) للدماغ هو الطريقة المُفضلة في الإستقصاء الأوليّ للطفل المُصاب بالصرع المقاوم للعلاج.

تتمتع أجهزة الرنين المغناطيسي الأحدث (3 تسلا) بدقة تصويرٍ أفضل لتحديد الشذوذات البؤريّة الخفيّة عند مرضى الصرع, كما تسمح تقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي مثل تقنية الانتشار، بمقاطع مفصلّة لمسارات المادة البيضاء باكتشاف العيوب الدقيقة في المادة البيضاء. [79]

يجب إجراء متوالية التصوير بالرنين المغناطيسي التالية وفقاً لتوصيات ال **ILAE** :

شريحة رقيقة (4–5 مم) بمتوالية **T1** و **T2** بمقاطع محوريّة واكليليّة، متوالية عودة الإنعكاس الموهن بالسوائل (**FLAIR**) والتصوير المائل ذو الدقة العالية T2 بالمقاطع الإكليليّة للحصين.

قد يكون التصوير مع تباين الغادولينيوم مطلوباً عند الاشتباه بالأورام, التشوهات الوعائيّة, الأخماج في الدراسات غير المُتباينة . [80]

إذا كان تصوير الرنين المغناطيسي الأولي للدماغ طبيعيّاً عند طفلٍ مصابٍ بالصرع المقاوم للعلاج، فقد يكون تكرار التصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً خاصةً إذا كانت الدراسة الأوليّة غير كافيةٍ، أو اذا أجريت في سنٍ أصغر (تكوّن النخاع غير ناضج), أو لدراسة اضطرابات ذات نتائج تصويريّةٍ مُترقيةٍ مثل التهاب الدماغ ل راسموسن.

يُعتبر التصوير العصبي الوظيفي مُستطباً في حالات التصوير البنيوي الطبيعي أو في حالات عدم التوافق التخطيطي السريري, حيث يعكس التصوير الوظيفي تبدلات التروية الدماغيّة، استقلاب الغلوكوز و المستقبلات العصبيّة, تتوفر هذه التقنيات بشكلٍ متزايدٍ في العديد من المراكز, ويمكن أن تكون مفيدةً بشكلٍ خاصٍ في حالة عدم وجود آفةٍ تمّ اكتشافها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي. [81]

وتشمل طرائق التصوير الوظيفية: التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني **(PET)**، التصوير الطبقي بالإصدار وحيد الفوتون **(SPECT)** ، **SISCOM**، مخطط الدماغ المغناطيسي**(MEG)** ، المرنان الوظيفي **fMRI** ، والتصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي مع تخطيط الدماغ الكهربائي المتزامن **(EEG–fMRI)**, والتي تهدف لتحديد المنطقة المولّدة للصرع كما يوضح **الجدول رقم (10)**.

الجدول رقم (10) : استقصاءات خاصة لتحديد موقع الآفة المولدة للصرع

استقصاءات خاصة لتحديد موقع الآفة المولدة للصرع
فحص بالرنين المغناطيسي باستخدام بروتوكول الصرع (≤ 1.5 تسلا).
فحص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني **(PET)** أثناء النوبة لكشف المواضع عاليةالإستقلاب.
فحص التصوير الطبقي بالإصدار وحيد الفوتون **(SPECT)** أثناء النوبة لكشف المواضع عاليةالاستقلاب.
قد يفيد في صرع الفص الصدغي إجراء مخطط الدماغ المغناطيسي **(MEG)**.

3-10-مبادئ التدبير:

3-10-1-الرعاية الشاملة:

تتطلّب الرعاية الشاملة للطفل المُصاب بالصرع المقاوم فريقاً متعدّد التخصصات يتألف من طبيب أطفال, طبيب أعصاب للأطفال، معالجاً نفسيّاً، أخصائي إعادة تأهيل، أخصائي عينية، أخصائي أذنية،

أخصائي تغذية، أخصائي اجتماعي ودعماً عاماً, تمريضاً مدرباً, لأنّ هناك تأثيراً عميقاً على الأداء الإجتماعي والتعليم والأنشطة الترفيهيّة. [82]

يجب أيضاً التأكد من المطاوعة للعلاج الدوائي من قبل المريض, والتنبه للعوامل المُحرّضة (مثل الحرمان من النوم , الحمى, الرض,...) إن أمكن, لا توجد قيود على مشاهدة التلفزيون أو ألعاب الفيديو بشرط أن يجلس الطفل على أقصى مسافةٍ ممكنةٍ من الشاشة وأن توجد إضاءةٌ إضافيّةٌ في الغرفة.

يُعتقد أن الأطفال المصابين بالصرع أكثر عرضةً للإصابة الرضيّة المؤذية مقارنةً مع أولئك الذين لا يعانون من نوب, وتَعتبر الرقابة أثناء النوم والإستحمام أمراً ضرورياً, ويجب تجنب السباحة حتى مضي 3 أشهر على الأقل على الحالة الحرّة من النوب, وقد يُوصى بالخوذات الواقية لتجنب إصابات للرأس.

3-10-2-المعالجة:

ينتظر معظم مرضى الصرع المقاوم بشكلٍ شائعٍ عدّة سنوات قبل إحالتهم للتقييّم في مركزٍ مُتخصصٍ, لذلك ينبغي وضع خطة علاجٍ شخصيّةٍ حالما يتمّ تشخيص الصرع المُقاوم, وذلك بهدف الحدّ من أيّ تدهورٍ معرفيٍ أو اضطرابٍ نفسيّ اجتماعي, ومن المهم الانتباه لفكرةٍ هامّةٍ أثناء العلاج أنّ الراحة التامة من النوب قد لا تكون ممكنةً دوماً.

يجب أيضاً إبلاغ المرضى بخطر الموت المفاجئ وغير المتوقع في حالات الصرع المقاوم, وقد تشمل الإحتياطات المناسبة الإشراف الليلي، على الرغم من عدم وجود أدلّةٍ دامغةٍ على أنّ هذا من المحتمل أن يكون منقذًا للحياة. [83]

يجب التعرف على الحالات التي تترافق عادةً مع الصرع المقاوم للعلاج، مثل القلق والاكتئاب حيث يجب ملاحظتها وعلاجها باكراً.

يهدف علاج الأطفال المصابين بالصرع المقاوم للعلاج إلى الضبط الجيد للنوب مع الحد الأدنى من الآثار الجانبيّة للأدوية المضادة للصرع التي يتم تناولها, مع تحسين نوعيّة الحياة للمريض والأهل, و تتضمن المعالجات الرئيسيّة ثلاثة أساليبٍ:

A. العلاج الدوائي.

B. التدابير البديلة (مثل العلاج الغذائي، تحفيز العصب المبهم).

C. جراحة الصرع.

3-10-2-1-العلاج الدوائي بالأدوية المضادة للصرع AEDs:

يُعتبر قرار إعطاء الأدوية المضادة للصرع في حالات الصرع المعنّد بشكلٍ عامٍ قراراً تجريبيّاً إلى حدٍ كبيرٍ رغم وجود بروتوكولات علاجيّة خاصة بكل مدرسةٍ طبيّة, ويجب أن يعتمد الإختيار على خصائص المريض المميّزة (العمر، الجنس، الأمراض المرافقة)، نمط النوبة أو المتلازمة الصرعيّة، والاستجابة والآثار الجانبيّة لمضادات الصرع السابقة, و الاستجابة المتوقعة من الأدوية المتبقيّة التي لم تتم تجربتها.

يجب تحديد هدفٍ واقعيٍ فيما يتعلق بالحدّ من النوبات, وتجنب المعالجة المُفرطة (أي التعرض غير الضروري أو الزائد للأدوية المضادة للصرع) في تدبير النوب, ممّا يؤدي إلى ارتفاع نسبة المخاطر مقابل الفائدة دون المستوى الأمثل. [84]

على الرغم من ضعف فرصة نجاح مضاد الاختلاج الثالث في حالة فشل اثنين، عادةً ما يتم اختبار العديد من مضادات الصرع عند المرضى عندما لا توجد خياراتٌ دوائيّةٌ أُخرى مناسبةٌ أو عندما يتم اختبار العلاجات الدوائيّة دون نجاحٍ ملحوظٍ, وغالباً ما يتم تجربة أي دواء سابق أو مجموعة من الأدوية التي حققت بعض النجاح سابقاً, لذلك من الحكمة مُشاركة الأدوية مع آليّات عملٍ مختلفةٍ. [85]

حيث يَعتبر من المهم أن يكون هناك فهمٌ دقيقٌ للحرائك الدوائيّة وآليّات عمل الأدوية المضادة للصرع المختلفة, حيث تفاعلات الحركية الدوائية هي تأثيرات الأدوية على بعضها البعض، بما في ذلك التبدلات في الإمتصاص الإستقلاب، الإرتباط بالبروتين، والإطراح.

التفاعلات الأكثر صلة سريريّاً هي تلك التي تؤثر على استقلاب الدواء حيث يستقلب نظام إنزيم السيتوكروم P450 الكبدي غالبيّة مضادات الصرع.

يمكن أن تحفز بعض الأدوية (الفينوباربيتال، الفينيتوين، الكاربامازيبين)، أو تثبط (فالبروات), أو يكون لها تأثيراً ضئيلاً أو معدوماً (الليفيتيراسيتام، اللاموتريجين، التوبيرامات، الأوكسكاربامازيبين، الزونيساميد) على هذه المسارات الأنزيميّة الاستقلابيّة في الجسم, فهذه التفاعلات لها تأثيرٌ عميقٌ على فعاليّة العلاج والتأثيرات الجانبيّة لنظام المُعالجة المتعددة. لا يوجد ما يبرر المعالجة المُتعددة عند بعض الاشخاص الذين يعانون من نوبٍ مستمرةٍ غير مضبوطةٍ, و في بعض الأحيان قد تتحسن النوب عند

تقليل الأدوية أو إيقافها, وفي كثير من الأحيان تظل النوب كما هي ولكن تتحسن اليقظة والتوازن للمريض.

يُعتبر وضع استراتيجيّةٍ واضحةٍ ودقيقةٍ عن المشاركات المناسبة بين الأدوية المضادة للصرع أمراً صعباً بسبب العدد الكبير من المشاركات المُمكنة بين الأدوية والجرعات المتفاوتة لكل دواء. [86]

يأتي الدليل الأقوى لصالح التآزر من الدراسات غير العشوائيّة والدراسات الخاضعة للرقابة نظراً لوجود عددٍ قليلٍ من التجارب المُعشاة ذات الشواهد القويّة أو دراسات المقارنة، فإنّ تحديد أي مضاد صرع يمكن استخدامه قد يكون صعباً, فيما يلي آليّات عمل الأدوية المضادة للصرع الموجودة كما يوضح **الجدول رقم (11)**, مع العلم أنّ بعض مضادات الصرع لها آليّات عملٍ متعددّة: [87]

جدول رقم (11) يبين أليّات عمل الأدوية المضادة للصرع:

1- حجب الأقنية الإستثاريّة:

أ) أقنية الصوديوم المُرتبطة بالفولتاج قبل المشبكي:

- الفينتوئين
- الكاربامازيبين
- أوكسكاربازيبين
- لاموتريجين
- زونيساميد

ب) مستقبل غشاء الحويصل قبل المشبكي(**SV2A**):

- ليفيتيراسيتام

ج) مستقبل مضاد الغلوتامات بعد المشبكي :

- بيرامبانيل

د) أقنية البوتاسيوم بعد المشبكي:

• ريتاغابين

هـ أقنية الكالسيوم بعد المشبكي نمط T:

•إيثوسكسيميد

2- تعزيز القنوات المثبطة:

أ) قناة + KCNQ K قبل المشبكي:

• ريتاغابين

ب) قناة + Ca2 قبل المشبكي:

•غابابنتين

•بريغابالين

ج) قناة GAT-1 ما قبل المشبكي :

•تياغابين

د) مستقبل GABA A بعد المشبكي :

- البنزوديازيبينات
- الباربيتورات
- الليفيتراسيتام

3- آليّات أخرى:

أ) يمنع الفيغاباترين استقلابGABA

ب) يزيد الفالبروات من معدل جريان GABA وحصار قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج, ويقلّل مستقبلات **NMDA**

ج) يحجب التوبيرامات قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، ويقلّل مستقبلات AMPA / kainate ويعزز نشاط مستقبلات GABAA

د) يقلّل فيلبامات قنوات + Na ويزيد من مستقبلات GABAA ويقلّل من مستقبلات NMDA

تهدف القائمة السابقة من مضادات الاختلاج المُصنّفة حسب آليّة العمل إلى تشجيع استخدام مضادات الصرع مع آليّات عملٍ مختلفةٍ بدلاً من الجمع بين مضادات الإختلاج مع آليّة العمل نفسها.

كما يوضح **الجدول التالي رقم (12)** بعض المشاركات الدوائية المقبولة في علاج الصرع المعند: [88]

جدول رقم (12) المشاركات الدوائية المقبولة أو المفضلة

المشاركات الدوائية المقبولة أو المفضلة
الفالروات– اللاموتريجين لعلاج نوب الغياب ونوب الرمع العضلي.
الفالبروات–ايتوسوكسميد لعلاج نوب الغياب.
ليفيتيراسيتام– لاكوساميد.
ليفيتيراسيتام– لاموتريجين.
ستيريبينتول– كلوبازام لعلاج متلازمة Dravet.
الفينيتوين– الفينوباربيتال.
لاموتريجين – توبيرامات.
فيغاباترين– تيغابين لعلاج النوب البؤرية.

توصيات المُمارسة التجريبيّة للأدوية المضادة للصرع بشكل عام: [89]

- تجربة ملائمة لكلّ مضاد اختلاج (كجرعة ومُدّة).
- الجمع بين الأدوية مع آليّات عمل مختلفة.

- إدراج واحد على الأقل من AED ذو طيف واسع في المشاركة.
- تجنب المشاركة بين الأدوية ذات التأثيرات المهدئة الواضحة.
- تجربة علاجات دوائيّة ثنائيّة قبل إضافة دواء ثالث.
- زيادة بطيئة للدواء الجديد.
- تقليل جرعة الدواء القديم بمجرد تحقيق هدف الحد من النوب باستخدام الدواء الجديد.
- استبعاد أسباب التعنيد الزائف.
- تجنب استخدام أي مضاد صرع قد يؤدي إلى تفاقم أو إثارة النوب.

كما نذكر هنا مضادات الصرع الواسعة الطيف الأكثر استخداماً: [90]

- فالبروات
- ليفيتراسيتام
- لاموتريجين
- توبيرامات
- كلوبازام

3-10-2-2-المراقبة العلاجيّة للأدويّة

تُعتبر المراقبة الروتينيّة لتراكيز البلازما مُكلفةً, ولا تضيف أيّ معلوماتٍ هامّةٍ للتدبير غالباً, لكنّها قد تكون مُفيدة لتقييّم مطاوعة (إمتثال) المريض للعلاج, تفسير التبدلات الحديثة في تواتر النوب, أو تحمّل الأدوية خاصةً عند الأطفال الذين يخضعون للعلاج المتعدد, حيث يكون الدواء المشكوك به غير واضحٍ.

كما قد يكون من الحكمة أيضاً إجراء الإختبار عند الأطفال في حال توقع حدوث تغيّيرات في الحرائك الدوائيّة مثل الفشل الكبدي, الكلوي, أو مشاكل الجهاز الهضمي التي تؤثر على امتصاص الدواء .

يجب سحب عينات الدم في حالة الاستقرار للدواء، والتي تحدث عند 4- 5 أضعاف نصف عمر الدواء بعد بدء العلاج أو عند تعديل الجرعة, والوقت المثالي لأخذ العينات لجميع مضادات الصرع هو

في الصباح على الريق, وفي حالة الإشتباه بسميّة الدواء، يتم سحب عينة واحدة في وقت التحسن, والعينة الثانية في وقت الاشتباه بوجود أعراض مرتبطة بالدواء.[91]

3-10-2-2-أدوية جديدة مضادة للصرع:

هناك سببان رئيسيان للبحث عن أدوية جديدة مضادة للصرع:

- لتطوير مضادات الصرع حديثةٍ لاستخدامها عند مرضى الصرع المقاوم للأدوية المتوفرة حاليّاً.
- لتطوير مضادات الصرع ذات آثارٍ جانبيّةٍ, وحركيّةٍ دوائيّةٍ أفضل من مضادات الصرع المُتاحة حاليّاً.

شهد العقدان الماضيان زيادةً كبيرةً في عدد الأدوية المضادة للصرع المُتاحة لعلاج الصرع, يوجد في الوقت الحالي ما لا يقل عن 10 أدوية جديدة مضادة للصرع تخضع للتقيّيم السريري وأخرى في مرحلة التقييم قبل السريري. [92]

أدوية الصرع الأحدث حالياً هي الروفينااميد (**RUF**), اللاكوساميد (**LCM**), بيرامبانيل (**PER**) , ايسليكاربازبين (**ESL**), ريتاغابين (**RET**), ستريبينتول (**STR**) حيث تتميز مضادات الصرع الأحدث بتأثيراتٍ جانبيّةٍ أقل، وتحمّلٍ وحركيّةٍ دوائيّةٍ أفضل.

3-10-2-3-العلاج المناعي:

تشمل خيارات العلاج الدوائي الرئيسيّة إلى جانب مضادات للصرع الأدوية المناعيّة المُستخدمة في الحالات التي يكون من المحتمل تورط الجهاز المناعي بالآليّة الإمراضيّة للصرع وخاصة المعنّد, لإبطاء أو تغييّر الآليّة المولدة للصرع.

وتشمل الأدوية المناعيّة: الأمينوغلوبولين IVIG ، الستيروئيدات القشريّة, الهرمون الموجه للكظر **ACTH**, فصادة البلازما, والأضداد وحيدة النسيلة مثل ريتوكسيماب ، ناتاليزوماب.

هناك معلوماتٌ محدودةٌ حول هذه العلاجات خارج بعض الاعتلالات الصرعيّة المحددة مثل متلازمة التشنج الطفلي، التهاب الدماغ ل راسموسن، ومتلازمة لانداو كليفنر. [93]

تشكل الستيروئيدات القشريّة أحد خيارات العلاج الرئيسيّة, حيث تسبب كبتاً للمناعة، وبالتالي تُضعف قدرة الجهاز المناعي على تكوين الاستجابة.

للستيروئيدات القشريّة أيضاً تأثيرٌ مضادٌ للإلتهاب عن طريق منع تكوين البروستاغلاندين والليكوترين، وهما عاملان رئيسيّان في الإلتهاب, ويتم التوسط في ذلك عن طريق إطلاق الليبوكورتين الذي يقلّل من إطلاق حمض الأراشيدونيك عن طريق تثبيط إنزيم الفوسفوليباز A2 .

حيث تمّ استخدام الستيروئيدات القشريّة كالبريدنزلون والميتل بريدنزلون والديكساميتازون كعلاج في العديد من متلازمات الصرع بما في ذلك التشنج الطفلي، وفي كثيرٍ من الحالات التي تترافق مع التدهور التطوّري العصبي, والحالة الصرعيّة غير الاختلاجيّة غير المستجيبة.

وفي بعض الأحيان يتمّ استخدم الغلوبولين المناعي في علاج الصرع المعنّد خاصة عند أولئك الذين يعانون من نقص IgG2 الانتقائي حيث تمّ اعتبارهم أكثر احتمالاً للاستجابة .

3-10-2-4-العلاج الإستقلابي:

يجب النظر في تجربة البيوتين والبيريدوكسين وحمض الفولينيك B9 عند جميع الولدان المصابين بنوبٍ معنّدةٍ, وتمّ توضيح أنواع الصروع الأخرى التي تستجيب للعلاج الإستقلابي في **الجدول رقم (13)**. [94]

الجدول رقم (13) بعض المعالجات المستخدمة في حالات الصرع المعند والتي تستجيب للعلاج الإستقلابي:

- الحمية الكيتونية: متلازمة عوز GLUT1, متلازمة عوز بيروفات ديهيدروجيناز.
- البيوتين (10-100ملغ/د): عوز البيوتينداز، عوز مخلقة الكاربوكسيلاز الشامل Holocarboxylase synthetase deficiency
- حمض الفولينيك (3-5 ملغ/كغ/يوم): عوز Antiquitin
- البيريدوكسين (5-10 مغ/كغ/يوم): عوز البيريدوكسين (طفرة ALDH7A1)
- بيريدوكسال الفوسفات (30ملغ/كغ/ يوم): عوز بيريدوكزامين فوسفات اوكسيداز Pyridoxamine-phosphate oxidase (PNPO) ، عوز Antiquitin (ALDH7A1 طفرة)

- الكرياتين (300–400 مغ/كغ/يوم): عوز Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT)
- L.سيرين (300–500 مع/كغ/يوم) : عوز السيرين

يُعرِّض العلاج الطبي المستمر المريض لخطرٍ متزايدٍ من ردود الفعل السلبيّة للأدويّة والآثار الجانبيّة، ويمكن أن يؤدي العلاج الطبي المطوّل باستخدام أدوية الصرع إلى تطوير التحمّل، ممّا قد يفسر فقدان فعاليّة بعض الأدوية الصرعيّة مع الإستخدام المُطوّل. [95]

فيما يلي سنذكر طرق تدبير الصرع المعنّد غير الدوائي:

3–10–2–5–تنبيه العصب المبهم Vagus Nerve Stimulation (VNS):

يُعتبر تنبيه العصب المُبهم علاجاً مفيداً في النوب المقاومة, حيث يُستخدم منبهاً مبرمجاً من مولدٍ مزروعٍ في الصدر عبر أقطاب كهربائيّة بطريقةٍ ملفوفةٍ يتم توصيلها عبر الأنفاق إلى العصب المبهم الرقبي الأيسر حيث يقوم بتحفيز العصب المبهم بشكلٍ متقطعٍ عن طريق منبه كهربائي, حيث تصل نبضات التنبيه الصاعدة على مسار العصب المبهم إلى نواة منفردة السبيل مع انتشار لاحق إلى المناطق الحوفيّة والشبكيّة والذاتيّة ونوى جذع الدماغ. [96]

إنّ الآليّة الدقيقة لعملها المضاد للنوب غير معروفةٍ بدقة, ولكن ثَبُت أنّها تُؤثر على تدفق الدم إلى أجزاء مختلفة من الدماغ, كما تُؤثر على بعض النواقل العصبية.

يمكن اعتبار **VNS** علاجاً مساعداً للأطفال المصابين بالصرع المقاوم للعلاج الدوائي, والذين تزيد أعمارهم عن 12 عاماً, وهو مفيدٌ في مختلف أنماط النوب الجزئيّة والمُعممّة, المقويّة والوانيّة أو التشنج الطفلي.

عادةً ما يكون هذا الجهاز جيد التحمّل بشكلٍ عامٍ مع بعض الآثار الجانبيّة مثل تغيّر طبقة الصوت عندما يتم وصول التنبيه إلى العصب المبهم، بحة أو خشونة في الصوت، سعال، ضيق التنفس, عسر البلع، المذل, وتوقف التنفس أثناء النوم. [97]

نادراً ما يتحقق الزوال التام للنوب، لكن هذه الطريقة تترافق مع تحسن تواتر النوب عند ما يقارب نصف الذين عولجوا بـ **VNS** , على الرغم من أنّه لم تتم ملاحظة التحسن الواضح في نوعيّة الحياة بشكلٍ

واضحٍ وهذا الانخفاض في تواتر النوب الذي يتم تحقيقه مشابهٌ لذلك الذي تمّ تحقيقه مع العلاجات الدوائيّة الجديدة المُضافة للصرع المقاوم للعلاج. [98]

3-10-2-6-الحمية الكيتونيّة The Ketogenic Diet:

الحمية الكيتونيّة الكلاسيكيّة **(KD)** هي حميةٌ عالية الدسم, منخفضة الكربوهيدرات، مع تحديد البروتين, مصممّةٌ لإحداث تخلون الدم وتقليد التغيرات الإستقلابيّة التي تحصل أثناء الصيام, حيث تُسبب ارتفاعاً سريعاً في الأجسام الكيتونيّة في البلازما التي يستخدمها الدماغ كمصدرٍ للطاقة. [99]

يعود إدخال هذه الحمية المقلّدة للصيام إلى عام 1921، عندما كانت الباربيتورات والبروميد هي الأدوية الوحيدة المُتاحة كمضادات للصرع, لاحقاً أصبحت هذه الطريقة أقل شيوعاً. [100]

تُعتبر الحمية الكيتونيّة معالجةً غير دوائيّةٍ فعّالةً لعلاج الصرع المعنّد مع وجود استطباباتٍ كما يلي: [101]

•عدم ضبط النوبات بعد إضافة مجموعة دوائيّة ثانية.

•الصرع المقاوم طبياً.

•علاج الخط الأول من أجل:

–عوز GLUT1.

–عوز PDH.

•اضطرابات استقلابيّة:

–عوز فوسفوفركتوكيناز

–أدواء خزن الغليكوجين من نمط V

–اضطرابات السلسلة التنفسية الميتوكوندرية

•متلازمات الصرع:

–صرع الرمع العضلي السكوني

–النوب الناجمة عن التصلب الحدبي المعقد.

-متلازمة ويست West syndrome المعندة على الفيغاباترين أوالهرمون الموجه لقشر الكظر(ACTH)

-متلازمة دريفت Dravet syndrome

•الصرع العرضي:

-صرع لافورا Lafora epilepsy

-النوبات التي تسببها متلازمة ريت Rett syndrome

-متلازمة لاندو- كليفنر Landau-Kleffner syndrome

-التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد

-متلازمة الصرع الحروري المرتبطة بالخمج (FIRES)

فيما يتعلق بآليّة عملها، أصبح من الواضح بشكل متزايد أنّ النظام الغذائي الكيتوني يعمل من خلال آليّات متعددة تستهدف المسارات الكيميائيّة الحيويّة الأساسيّة المُرتبطة بركائز الخلية (مثل الأقنية الأيونيّة), والوسائط المسؤولة عن فرط الاستثارة العصبيّة, وتمّ اقتراح العديد من الفرضيّات، بما في ذلك التأثير المباشر المضاد للإختلاج للأجسام الكيتونيّة. [102]

وهذه الحمية تتّكون من 60٪ من الشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة، 11٪ من الدهون المُشبعة طويلة السلسلة، 10٪ بروتين، و 19٪ كربوهيدرات, يُوفر النظام الغذائي الكيتوني ذي المشعر الغلوكوزي المنخفض خياراً علاجيّاً إضافيّاً للأطفال الذين يعانون من نوبٍ معنّدةٍ معمّمةٍ أو بؤريّةٍ بشكلٍ خاصٍ في متلازمة Doose، متلازمة Dravet ، التصلب الحدبي, وتُعتبر على وجه التحديد العلاج المفضّل لمتلازمة عوز GLUT1 وعوز نازعة هيدروجين البيروفات.

تُعتبر الحمية الكيتونيّة أفضل من تنبيه العصب المبهم عند الأطفال الأصغر من 12 عاماً, من حيث الفعاليّة حيث يُلاحظ انخفاض بنسبةٍ تزيد عن 50% في تواتر النوب في 40-50 % من الحالات عند المرضى بعد مرور 3-6 أشهر و 5٪ منهم يصبحون في الواقع خاليّن من النوب.

وبالمقارنة بين VNS يبدو أنّ الحمية الكيتونية تعمل بشكلٍ أسرع، وعادةً في غضون 2-4 أسابيع.

عادةً ما يتم تحمّل الحمية الكيتونيّة من قبل المريض بشكلٍ جيدٍ, حيث تظهر التأثيرات الجانبيّة عند 10% من الحالات, وقد تتضمن تأثيراتٍ على الجهاز الهضمي (القيء، الإمساك، الإسهال، وآلام البطن)، فرط حمض البول في الدم، نقص كلس الدم، نقص بروتينات الدم, فقدان الوزن, الحماض، الحصيات الكلويّة، تراجع النمو، وتطاول فترة QT.

تمّ تطوير أصنافٍ أكثر تحرراً من KD الكلاسيكيّة، وتشمل هذه الحمية المعدّلة مشعراً منخفضاً لنسبة سكر الدم ، والشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة, وهي فعّالة بشكلٍ مُشابهٍ للحمية الكيتونيّة الكلاسيكيّة. [103]

3-10-2-7-جراحة الصرع Surgery:

تُعدّ جراحة الصرع خياراً مطروحاً للأطفال الذين يعانون من الصرع المقاوم, لكنّها لا تُعدّ أبداً بديلاً عن العلاج الدوائي الجيد، وغالباً ما يتم الاستمرار بالعلاج بالأدوية المضادة للصرع حتى بعد الجراحة, حيث تعتمد الجراحة الإستئصاليّة على إزالة المنطقة المولّدة للصرع بالكامل دون التسبب في عجزٍ عصبيٍ دائمٍ. [104]

يمكن إجراء جراحة الصرع بشكلٍ فعّالٍ وآمنٍ للأطفال الصغار, وغالباً ما تؤدي إلى تقليل تواتر النوب الصرعيّة، وتحسيّن نوعيّة الحياة وربما عكس حالة التوقف أو التأخر في التطوّر. [105]

وفقاً لإرشادات **ILAE** يشمل المرشحون المُحتملون لإجراء جراحة الصرع: [106]

I. الأطفال الذين يعانون من نوبٍ غير مضبوطةٍ أو وجود النوب المُعجزة (بما في ذلك الآثار الجانبيّة للأدوية).

II. الأطفال الذين يعانون من نوبٍ لا يمكن وصفها بمتلازمةٍ واضحةٍ ولكنّها وحيدة النمط شقيّة أو بؤريّة.

III. الحالات التي يكشف التصوير بالرنين المغناطيسي فيها عن آفة قابلة للإزالة الجراحية.

IV. انفراغات أثناء النوبة موضعّة بشكل واضح على مخطط كهربيّة الدماغ

يشمل التقييّم المفصّل قبل الجراحة مخطط كهربيّة الدماغ, والفحص العصبي النفسي, ويُعدّ إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي **fMRI**، التصوير المقطعي مع انبعاث فوتون واحد

(SPECT)، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني **(PET)** ، وتخطيط الدماغ المغناطيسي**(MEG)** من الإجراءات التي تُحسّن تحديد موقع الآفة المولّدة للصرع, وبالتالي تحسين النتائج الجراحيّة.

وتمّ عرض الإجراءات الجراحيّة المختلفة المُتاحة في **الجدول رقم (14)**.

الجدول (14) جراحة الصرع – الإجراءات العلاجيّة:

- الاستئصال الصدغي هي أكثر الإجراءات شيوعاً.
- استئصال نصف الكرة المخيّة وقطع نصف الكرة (أقل عدوانية): قد يكون مُستطباً عند الأطفال الذين يعانون من الصرع المقاوم, والذين يعانون من خزلٍ شقيٍ مع عدم بقاء وظيفة اليد مفيدة, حيث تشمل الاستطبابات المعتادة التهاب دماغ راسموسن ومتلازمة ستورج ويبر وأحياناً عسر التصنع القشري.
- الجراحة الإشعاعيّة باستخدام سكين غاما حيث الاستطبابات المعتادة: الورم الكهفي، الورم الوعائي تحت المهاد.
- الإجراءات التلطيفية:

– قطع الجسم الثفني أو استئصال الصوار بين نصفي الكرة المخيّة وهو مستطبٌ عادةً في الصروع المُعمّمة المعنّدة مع أنماط نوب متعددة, وتُستخدم بشكلٍ خاص في حال النوب المقويّة أو الوانية عند الأطفال المصابين بمتلازمة لينوكس غاستو.

– استئصال فوق الأم الحنون المُتعدد (multiple subpial transections) ويستطب في: متلازمة لاندو كليفنر، والمرضى الذين لديهم منطقة مولّدة للصرع واضحة ضمن القشرة الدماغيّة.

يُعتبر صرع الفص الصدغي الأنسي المرتبط بتصلب الحصين هو الشكل الأكثر شيوعاً والأكثر استفادةً للصرع البؤري المُرشح للعمل الجراحي، حيث يخضع المرضى للاستئصال الصدغي مع تطوّر هوادةٍ تامّةٍ في 60–70% ، وهوادة في 58% من الحالات خلال العشر سنوات اللاحقة. [107]

تعتمد نتيجة الجراحة بشكلٍ كبيرٍ على السبب الكامن للصرع, فالمرضى الذين يُعانون من تشوهات الأوعيّة الدمويّة، الأورام منخفضة الدرجة، الأورام الظهاريّة العصبيّة, والآفات الكيسيّة يظهر لديهم نتائج جراحيّة جيدة مثل أو أفضل من مرضى تصلب الحُصين. [108]

يُعتبر مرضى عسر التصنع القشري و الدباق التالي للرض لديهم معدل نكسٍ أعلى بثلاث مرات، ممّا يُشير إلى خطر الاستئصال غير الكامل أو وجود مناطق صرع إضافيّة.

لوحظ أنّ استئصال نصف الكرة المخيّة أو قطع نصف الكرة غالباً ما تكون مفيدةً وذلك عند الأطفال الذين يعانون من صرع نصف الكرة المخيّة الوخيم من مسبّباتٍ متنوعةٍ مثل شذوذات التطوّر القشري، التهاب الدماغ ل راسموسين، متلازمة ستورج ويبر، وأذيات الأوعية الدمويّة. [109]

يمكن أن تُلاحظ المضاعفات المتأخرة لاستئصال نصف الكرة المخيّة كالنزف، استسقاء الرأس، و الداء الهيموسيديريني في ما يصل إلى 35% من الأطفال وتكون قاتلةً في بعض الأحيان .

قد يتبع بضع الصوار بين نصفي الكرة المخية اثنين من المضاعفات الفوريّة بعد الجراحة وهي :

(1) متلازمة الخرس، تعذّر الأداء في الذراع والساق اليسرى، وسلس البول.(2) الشلل النصفي. [110]

3-10-2-8-معالجات قيد الدراسة:

هناك العديد من المُعالجات المُقترحة لعلاج الصرع المعنّد وما تزال قيد التجربة والدراسة, والتي قد تكون مُتاحةً في المستقبل مثل التحفيز الكهربائي للدماغ, البوليمرات وغيره من الخيارات الجديدة الواعدة حسب **الجدول رقم (15).**[111,112]

الجدول رقم (15) الخيارات العلاجيّة الجديدة لعلاج الصرع المقاوم للعلاج

الخيارات العلاجيّة الجديدة لعلاج الصرع المقاوم للعلاج
علم الوراثة الجيني البصري
التنبيه المغناطيسي عبر الجمجمة
التحفيز العصبي المستجيب
التبريد الدماغي
اشباع بؤر الصرع بشكل موضّع بالأدوية المضادة للصرع (البوليميرات)
العلاج الجيني
العلاج بالخلايا الجذعية

تكون البوليمرات التي تحتوي على 2 إلى 3 من الأدوية المضادة للصرع على شكل جسيمٍ مدوّرٍ مجهريٍ يمكن وضعها بالقرب من المنطقة المولّدة للصرع.

تشمل المزايا لهذه الطريقة :

- يمكن استخدام مضادات الصرع الجديدة بما في ذلك تلك التي لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي أو التي تظهر سميّة جهازيّة.
- قد تكون مفيدةً عندما تكون المنطقة المولّدة للصرع قريبةً من القشرة العميقة.
- تمنع عدم الامتثال وتتجاوز موضوع ضعف مطاوعة المريض للعلاج.

يستخدم التنبيه العميق للدماغ **(DBS)** التحفيز الكهربائي المزمن المُطبق على النوى العميقة ذات الارتباطات المنتشرة, حيث تمّ استخدام النواة المهاديّة المركزيّة والأماميّة كأهداف لـ DBS عند مرضى الصرع المقاوم للعلاج, حيث يتم وضع محفزٍ عصبيٍ مستجيبٍ مزروعٍ في الجمجمة يكتشف النشاط الكهربي الخاص بالنوبة ثمّ يؤدي إلى توصيل الدفعة الكهربائيّة إلى موقع الاثارة وذلك لإجهاض النوبة.

يبدو أنّ الفعاليّة مُماثلة لتنبيه العصب المبهم والذي قد يكون له مخاطر أقل من هذه الطريقة, وبالتالي من غير المُحتمل أن يتم استخدام هذا التدخل بشكل روتيني في المستقبل. [113]

إنّ زرع الخلايا يُبشر بالخير ولكن تطبيقه السريري ربما يكون في المستقبل البعيد, يُشير علم الوراثة الدوائيّة إلى معرفة كيفيّة تأثير الاختلافات الجينيّة على استقلاب الدواء، مستقبلات الدواء, أو مسارات المرض التي تؤدي إلى استجابةٍ متفاوتةٍ للدواء فيما يتعلق بفعاليّته أو تأثيراته الضارة.

من بين ناقلات الأدوية، تمّ التركيز على جين البروتين المقاوم للأدوية المتعدد **(MDR1)** . [114]

كما تمّت دراسة نظام إنزيم السيتوكروم p 450 على نطاقٍ واسعٍ بين إنزيمات استقلاب الدواء, بينما تشمل الجينات المرشحة الرئيسيّة التي ترمز مستقبلات الأدوية المضادة للصرع تلك المرمزات للوحدات الفرعيّة للأقنية الشارديّة وعناصر مسارات النواقل العصبيّة. [115]

إنّ الدراسات التي تكشف هذه الجينات المرشحة محدودةٌ, وأظهرت نتائج متضاربةً, وقد استعرضت العديد من الأوراق البحثيّة الحديثة إمكانيات علم الوراثة الدوائية في علاج الصرع. [116]

تحاول الدراسة الجينيّة الدوائيّة حاليّاً فهم الأساس الجيني لمرض الصرع المعنّد ومن ثم إعطاء العلاجات الهدفيّة, وأخيراً تمّ تطوير كاشف النوب المُقترن بمضخة تسريب بالأدوية المضادة للصرع بنجاح عند الفئران, ونأمل في المستقبل بتوفر مثل هذا الكاشف عند البشر.

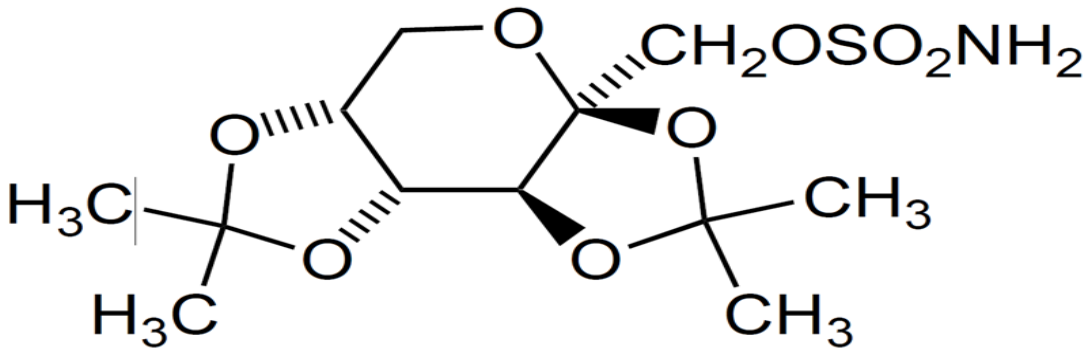
سنتطرق في هذا البحث بشكل أساسي لدور التوبيرامات Topiramate في تدبير الاختلاجات المعنّدة عند الأطفال, وبالتالي تحديد أهمية هذا الدواء, والجرعات المناسبة المطلوبة, وبالتالي المساعدة في وضع بروتوكولٍ مساعدٍ في حالات الصرع المُعند.

4-التوبيرامات Topiramate (TPM)

يُعتبر التوبيرامات أحد أهم أدوية الصرع من الجيل الثاني, حيث يُقدّم الاستخدام الأمثل للتوبيرامات وغيره من الأدوية الجديدة إمكانية تحكم أفضل للمرضى الذين يعانون من التعنيد، وغالباً ما يُوفّر مزايا من حيث الفعاليّة, سهولة الاستخدام, وقلّة الآثار الجانبيّة.

4-1-علم العقاقير:

التوبيرامات هو أحد مشتقات الفركتوز (2,3:4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)-D-fructopyranose sulfamate كما يوضح **الصورة رقم (1)**:



الصورة رقم (1) بنية التوبيرامات

تمّ تصنيعه في سياق البحث عن مركباتٍ دوائيّةٍ خافضةٍ لسكر الدم, وعلى الرغم من عدم امتلاكه لتأثيراتٍ مباشرةً ذات أهمية في تراكيز السكر في الدم، فقد تبين أنّه فعّالٌ في العديد من نماذج اختلاجات الحيوانات, وشكّلت هذه النماذج مشعراتٍ تنبؤيّةً حول فعاليّة هذا الدواء في علاج مختلف أنماط النوب البشريّة: المقويّة, الرمعيّة, النوب الجزئيّة المعقدة, نوب الغياب, والنوب المعمّمة. [117]

فالتوبيرامات هو عقارٌ مضادٌ للصرع مُرخصٌ دوائياً تمّت الموافقة عليه في البداية من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **FDA** في عام 1996 لاستخدامه كعلاجٍ إضافيٍ للنوبات الجزئيّة مع أو بدون نوبات معمّمة بشكل ثانوي في المرضى الذين لا يتم الضبط عندهم بشكل كافٍ بواسطة أدوية الخط الأول التقليديّة.

4-2-الاستطبابات والاستخدام: [118]

1) علاجٌ مساعدٌ للصرع:

يُشار إليه كعلاجٍ مساعدٍ لتدبير النوبات الجزئيّة البدء أو المُعمّمة الأوليّة المقويّة الرمعيّة, والنوب المرافقة لمتلازمة لينوكس غاستو.

2) الشقيقة:

يُشار إلى التوبيرامات كعلاجٍ وقائيٍ عند المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي.

وحديثاً تمّت التوصية باستخدام التوبيرامات في علاج اختلاجات الوليد كدواءٍ آمنٍ وفعّالٍ في ضبط النوب الوليديّة مع نتائج مُشجّعة في الدراسات المُجراة.

كما أنّ هناك العديد من الاستخدامات المصرح بها للتوبيرامات، بما في ذلك الآلّام العصبيّة، زيادة الوزن، اضطرابات تعاطي الكحول مع الاعتماد على التبغ، الوقاية من الصداع العنقودي، اضطرابات الأكل والنهام العصبي، السمنة مع ارتفاع ضغط الدم، كعلاجٍ مساعدٍ في الاضطراب ثنائي القطب، والاكتئاب أحادي القطب، اضطرابات الشخصيّة الحديّة، اضطراب الوسواس القهري، اضطراب ما بعد الصدمة، متلازمة توريت، والرجفان الأساسي.

4-3-آليّات العمل:

قد يعكس الطيف الواسع من الفعاليّة ضد أنماط النوب المختلفة عن آليّات عملٍ متعددةٍ, وهذه الآليّات التي تمّ تحديدها هي: [118]

- حصر أقنية الصوديوم المرتبطة بالفولتاج.
- تثبيط مستقبلات الغلوتامات.

- انقاص جريان الكالسيوم المرتبط بالفولتاج نمط L.
- زيادة فتح أقنية الكلوريد بوساطة الGABA .
- تثبيط الكربونيك الأنهيدراز.
- زيادة توصيل البوتاسيوم .

تعمل أول ثلاث آليّاتٍ على إنقاص الإثارة العصبيّة، أمّا الثلاثة الأخيرة فهي تقوم بتعزيز الكبت, ومن غير المعروف أيّ من هذه الآليّات المُقترحة هو الأكثر أهميّةً كتأثيراتٍ مضادةٍ للاختلاج.

وقد تمّ ملاحظة تأثيراتٍ على الحماية العصبيّة ضد الأذية من الحالة الصرعيّة وفي حالات نقص الأكسجة.

4-4-الحركيّة الدوائيّة:

تسمح الحركيّة الدوائيّة الخطيّة بزيادةٍ سريعةٍ نسبياً لجرعات التوبيرامات, حيث يتم امتصاصه بسرعةٍ وبشكلٍ كاملٍ نسبياً (80 % من التوافر البيولوجي) بعد الاعطاء الفموي.

يتم تحقيق التركيز الأعظمي بعد حوالي ساعتين من تناول الجرعة الفموية (المجال بين 1,4- 4,3 ساعة), وبالتالي هذا هو الوقت الذي من المرجح أن تحدث فيه الآثار الجانبيّة السلبيّة المُرتبطة بالجرعة.

يُطرح حوالي 60% من الجرعة دون تعديلٍ عن طريق الكليتين, والباقي يخضع للاستقلاب الكبدي إلى مستلقباتٍ غير فعّالة. [119]

يكون نصف عمر الإطراح في حال وظائف الكبد والكلى الطبيعيّة وكعلاجٍ أحاديٍ حوالي 20-30 ساعة, وبالتالي يلزم أربعة أو خمسة أيام للوصول إلى مستوى مصل الحالة المستقرة مع الجرعات اليوميّة الثابتة.

يُنقص القصور الكلوي من التصفية, ويطيل العمر النصفي للإطراح, حيث يكون لدى المرضى الذين يعانون من انخفاضٍ في تصفية الكرياتينين زيادةٌ مضاعفةٌ في مستويات **TPM** في الدم, لذلك يوصى

عند المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي (تصفية الكرياتينين أقل من 70 مل/ دقيقة/ 1.73م^2) بنصف الجرعة المُعتادة من التوبيرامات.

4-5-التأثرات الدوائيّة:

4-5-1-تأثير التوبيرامات في الأدوية الأخرى:

يُعد للتوبيرامات تأثيراً ضئيلاً في الحرائك الدوائيّة للأدوية الأخرى لأنّه ليس محفزاً قوياً للإنزيم ولا مثبطاً أيضاً, ومع ذلك ذُكرت تقارير قليلةً حول دور التوبيرامات في تطوّر سميّة للفنتوئين بعد استخدام التوبيرامات كعلاجٍ مشاركٍ, ويمكن أن يكون هذا التأثير عن طريق التأثير المثبط الضعيف لـ TPM على السيتوكروم P450 , ومن الناحية النظريّة، يمكن أن يؤدي نفس التأثير إلى رفع مستويات الديازيبام, ولكن لم يتم الإبلاغ عن ذلك.

لا يبدو أنّ هذه الظاهرة مرتبطةٌ بتفاعلات الحرائك الدوائيّة, إذ يُنتج التوبيرامات تغيّراً ضئيلاً في مستويات مصل الفالبروات، ولكن يمكن أن يكون مرتبطاً بتحوّلٍ في مسارات استقلاب الفالبروات, كما لوحظت حالات نادرة من اعتلال الدماغ بفرط أمونيا الدم عند المشاركة مع العلاج بالفالبروات, وحسب ما هو معروف يمكن للفالبروات وحده أن ينتج هذا التأثير. [120]

4-5-2-تأثير الأدوية الأخرى في التوبيرامات:

على النقيض من الآثار الطفيفة للتوبيرامات في غيره من الأدوية، فإنّ الأدوية التي تحفز الإنزيمات لديها تأثير واضح على إطراح التوبيرامات.

يعمل كل من الفينيتوين والكاربامازيبين على مضاعفة تصفية التوبيرامات, وبالتالي تقليل مستوياته المصليّة بنسبةٍ تصل إلى 50% , ومن المحتمل أن يكون للباربيتورات تأثير مماثل. [121]

4-6-التأثيرات الجانبيّة الضارة:

إنّ الآثار الضارة الخطيرة للتوبيرامات نادرةٌ جداً، لكنّ الاستخدام الفعّال يتطلب الإلمام بالعديد من التأثيرات الخفيفة إلى المعتدلة الشائعة.

أدّت التأثيرات الضارة إلى وقف التوبيرامات عند 5-11% من المرضى خلال تجارب سريريةٍ قصيرةٍ للعلاج المساعد, وكان السبب الأكثر شيوعاً للتوقف هو حدوث المشاكل المعرفيّة, وتشير البيانات إلى

أنّه إذا تحمّل المريض العلاج بالتوبيرامات في وقتٍ مبكرٍ من العلاج، فإنّ لديه فرصة جيدة للاستمرار في الحصول على نتائج مُرضية لفترةٍ طويلةٍ. [122]

4-6-1-التأثيرات المعرفيّة:

تُعد صعوبة اللغة التعبيريّة، وخاصةً صعوبة العثور على الكلمات أو خلل التسمية شائعة الحدوث نسبياً، وقد تكون أكثر انتشاراً عند المرضى الذين يعانون من خللٍ وظيفي سائدٍ في نصف الكرة المخية المسيطر, وتختلف درجة ضعف اللغة من إزعاجٍ بسيط إلى مشكلةٍ هامةٍ، ويمكن ألّا تُلاحظ حتى من قبل المريض. [123]

يمكن إثبات ضعف الذاكرة اللفظيّة عند بعض المرضى خاصةً الذاكرة العاملة المؤقتة, وقد تحصل صعوبات معرفية شاملة أكثر من ذلك, وقد تمّ الابلاغ في المراحل المبكرة للعلاج بالتوبيرامات بجرعاتٍ عاليةٍ عن اضطرابات بالتفكير, واضطراب بالتركيز, والتي قد تلاحظ معاً عند بعض المرضى.

وهذه التأثيرات بشكلٍ عامٍ متعلقةٌ بالجرعة, ففي دراسات على التوبيرامات بجرعاتٍ منخفضةٍ لوحظ أنّ مشاكل التركيز لوحظت في 5% فقط من المرضى, حيث يتم تحمّل العلاج المفرد بشكل أفضل، مع انخفاض احتماليّة الآثار الجانبيّة المعرفيّة الفرديّة إلى أقل من 10% في معظم الحالات.

هذه الآثار السلبيّة المعرفيّة للتوبيرامات ليست حتميّةً, وحتى في الجرعات العالية، لا يتأثر العديد من المرضى, آليّة الآثار الجانبيّة المعرفيّة غير واضحةٍ, وقد كشف التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي عن انخفاضٍ في نشاط قشرة الفص الجبهي, لكن الآليّة الكيميائيّة الحيويّة الدقيقة غير معروفةٍ.

قد تكون التأثيرات على الإدراك مُخاتلةً, وقد لا يخبر المريض عنها, لذلك من الضروري البحث عنها عن طريق الإستجواب الموجّه، وغالباً ما يكون من المفيد إجراء مقابلة مع الأسرة بشكلٍ دوري. [124]

4-6-2-فقدان الوزن وفقدان الشهيّة:

يتسبب العلاج بالتوبيرامات بانخفاضٍ متوسطٍ في وزن الجسم بنسبة 4,6%, و يبدو أنّ هذا يحدث نتيجةً لفقدان الشهية والوزن, لكنّه يميل إلى التوازن والاستقرار بعد 18 شهراً من العلاج, كما أنّ المرضى البدينين يفقدون الوزن بشكلٍ أكبر. [125]

4-6-3-النعاس والتعب:

قد يحدث النعاس في وقتٍ مبكر من العلاج عند 7–17% من المرضى, ولكنّه عادةً ما يختفي, يمكن أن تحدث التأثيرات المعرفيّة في حالة غياب وجود التهدئة, كما لوحظ التعب (الوهن) في 13–16% من الأطفال والبالغين المشاركين في التجارب السريريّة, وقد يستمر التعب إلى أجلٍ غير مسمى عند بعض المرضى. [121]

4–6–4–تأثيرات مثبطة للأنهيدراز كاربونيك:

التوبيرامات هو مثبطٌ ضعيفٌ للأنهيدراز كربونيك، ولكنّه قد يحدث مَذل paresthesias ، حصى كلوية, وانخفاض في بيكربونات المصل, ترتبط هذه التأثيرات بتثبيط إنزيمات الأنهيدراز الكربوني CA II و CA IVاوأكثر هذه الأعراض شيوعاً هوالمَذل.

يكون المَذل عادةً عبارةً عن وخزٍ غير مؤلم في الأطراف، ويحدث غالباً في حالات العلاج المفرد, وعادةً ما يكون عابراً، ولا يتطلب التوقف عن تناول الدواء، ويمكن طمأنة المرضى بأنّها حالةٌ غير مخيفة. [126]

4–6–4–1–الحصيّات الكلوية:

تحدث حصيات الكلى في 1–2% من المرضى, حيث يقلّل التوبيرامات من إفراز السترات في البول, وبالتالي يرفع درجة الحموضة في البول.

يُعتبر زيادة وارد السوائل من الوسائل الواقية, ولا ينصح بتحليل البول الروتيني, لأنّه عادةً ما تكون الأعراض واضحةً في حال حدوثها. [121]

4–6–4–2–حماض الدم الاستقلابي:

يحدث الحماض الاستقلابي نتيجةً لانخفاض مستويات بيكربونات المصل، وهو تأثيرٌ يعتمد على الجرعة, و يكون غالباً بدون أعراض.

يمكن من الناحية النظريّة أن يكون لاحمضاض الدم المزمن آثار ضارة طويلة المدى على تغذية العظام، على الرغم من أنّه لا توجد تأثيرات ملحوظةً للتوبيرامات على صحة العظام . [127]

4–6–5–اضطرابات المزاج:

يُعتبر الاكتئاب أمراً شائعاً في الصرع, ووجوده له نفس النسبة في المرضى الذين يتلقون التوبيرامات أو أيّ دواءٍ غفلٍ آخر في أغلب الدراسات.

وفي بعض الدراسات وُجِد أنّه بالمعالجة بالتوبيرامات يحدث بعض الأعراض النفسيّة مثل الاكتئاب, الهيوجيّة, العدوانيّة لكن بنسبٍ قليلةٍ جداً, وغالباً ما تلاحظ عند المرضى مع سوابق نفسيّة. [128]

4-6-6-الذهان:

هناك تقارير غير مؤكدةٍ عن الذهان المُسبَب بالأدوية المضادة للصرع، والتوبيرامات ليس استثناءً, والزورانية هي السمة الرئيسية عند معظم المرضى, وعادةً ما تتمّ حلّ هذه المشكلة بسرعةٍ مع وقف الدواء أو تقليل الجرعة. [129]

4-6-7-الطفح الجلدي:

إنّ معدل حدوث الطفح الجلدي منخفضٌ مقارنةً بأدوية الصرع الأخرى, وحوالي 4 % فقط من المرضى الذين عولجوا بالتوبيرامات أصيبوا بطفح جلدي، وهذا ليس أكثر من الغفل إحصائياً. [121]

4-6-8-التأثيرات الجهازيّة غير شائعة:

يحدث الزرق مغلق الزاوية الحاد بشكلٍ نادرٍ جداً, لذلك تُعتبر المراقبة الروتينيّة غير ضروريةٍ لأنّ الأعراض تكون واضحةً (الألم الشديد والاحمرار وعدم وضوح الرؤية), ومن غير المحتمل أن يتم تجاهلها من قبل المريض.

عادةً ما تبدأ هذه المشكلة في غضون أيامٍ قليلةٍ من بدء العلاج بجرعاتٍ منخفضةٍ, وتتم حلها بسرعة مع وقف الدواء, ولا تتطلب جراحةً أو أيّ إجراءٍ آخر. [130]

4-6-9-نقص التعرق:

تمّ الإبلاغ عن حالات نقص التعرق في عددٍ قليلٍ من الأطفال المعالجين بالتوبيرامات, وهذا يمكن أن يُسبب ارتفاعاً خطيراً في حرارة الجسم, وقد يكون هذا مرتبطاً بتثبيط الأنهيدراز كاربونيك, ويجب تحذير الأهل من هذا الاحتمال، خاصة في المناخات الحارة. [131]

4-6-10-الاعتلال الدماغي:

تمّ وصف الاعتلال الدماغي مع فرط أمونيا الدم في عددٍ قليلٍ جداً من الحالات التي تمّ فيها استخدام التوبيرامات كعلاجٍ مشاركٍ مع الفالبروات، وحسب ما هو معروف يمكن للفالبروات وحده أن يُنتج هذا التأثير.

ومع ذلك، غالباً ما يكون مشاركة التوبيرامات والفالبروات أمراً مفيداً، وخاصةً عند المرضى الذين اكتسبوا وزناً باستخدام الفالبروات. [133]

4-7-مراقبة التأثيرات الجانبيّة:

لا حاجة للمراقبة الروتينيّة لوظائف الكبد أو المشعرات الدمويّة, يمكن معايرة بيكربونات المصل مع إجراء المعايرة عند الوصول للجرعات العالية أو في حال الزيادات الكبيرة في الجرعة، على الرغم من أنّ الحاجة إلى التصحيح غير مؤكدة.

يجب استجواب كل من المريض والأسرة حول وجود آثارٍ سلبيّةٍ معرفيّةٍ أو نفسيّةٍ, ولا يوجد اختبارات نوعيّة لتحري سمية التوبيرامات.[133]

4-8-الجرعة المُفرطة:

للتوبيرامات هامشٌ علاجيٌ واسعٌ ونادراً ما تحدث تأثيراتٍ خطيرة بالجرعة الزائدة فهو آمن نسبياً, تشمل أعراض التسمم: النعاس، اضطرابات الكلام، عدم وضوح الرؤية، الحماض الاستقلابي، أحياناً الإستثارة، الرنح، وآلام البطن.

يمكن أن يزيل غسيل الكلى الجرعة المفرطة بشكلٍ فعّالٍ إذا لزم الأمر، لأنّ ارتباط التوبيرامات بالبروتين منخفض نسبياً. [134]

4-9-مضادات الإستطباب:

لا يوجد مضادات استطباب مطلقة لاستخدام التوبيرامات.

4-10-الاستخدام العملي للتوبيرامات:

الأشكال الدوائيّة:

يتوفر التوبيرامات عالميّاً على شكل أقراص 25 و 50 و 100 و 200 مغ , ولا يوجد نماذج متاحة للحقن العضلي, وتوجد حالياً مستحضرات للاستخدام الوريدي 10مغ/1مل.

4-11-الجرعات البدئيّة:

الجرعة البدئيّة عند الأطفال هي 0.5 إلى 1 مغ / كغ / يوم، مع زيادةٍ تدريجيّةٍ بمقدار 0,5 -1 مغ/كغ/يوم كل 1-2 اسبوع حتى الوصول الى الجرعة المطلوبة 5-10 مغ/ كغ/يوم.

5- مسوغات البحث Research Justifications

تمّ إجراء دراساتٍ سابقةٍ حول تأثير التوبيرامات على الصرع المُعنّد دون التطرق إلى تحديد الفعاليّة حسب الآليّات الإمراضيّة, ودون الخوض في موضوع الجرعات الدوائيّة المناسبة, والتأثيرات الجانبيّة المتعلقة بالدواء وفق الجرعات المختلفة, لذلك كان من الضروري تسليط الضوء على هذا الموضوع ودراسته عن كثبٍ والمساهمة في وضع بروتوكولٍ واضحٍ بهذا الخصوص.

الفصل الثاني
منهج البحث واجراءاته
(القسم العملي)

6- المواد Materials

6-1-جمهرة الدراسة

الأطفال المشخص لهم قصة اختلاجاتٍ معنّدةٍ, ومن المراجعين أو المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

6-2-معايير القبول في العينة:

الأطفال المشخص لهم اختلاجات معنّدة غير مستجيبة للأدوية (دوائين على الأقل),

6-3-معايير الإستبعاد من العينة:

i. الأطفال المصابين بصرع معنّد والذين تلقوا التوبيرامات سابقاً
ii. أو الذين كانوا معالجين سابقاً بأدويةٍ غير مناسبةٍ من حيث النوعيّة أو الجرعة
iii. كما تمّ استبعاد الأطفال المقبولين مع حالةٍ صرعيّةٍ status epilepticus فعّالةٍ .

6-4-أهداف البحث :

1- دراسة الاستجابة بشكل عام للتوبيرامات عند الأطفال المرضى بالصرع المعنّد.

2- دراسة الاستجابة حسب الجنس, العمر , مدة المرض, القصة العائلية, التطوّر.

3- دراسة هذه الاستجابة حسب نوع الصرع (جزئي ومعمّم), ونمط النوب.

4- دراسة الاستجابة حسب الآليّات الإمراضية, والتشخيص النهائي للمتلازمة الصرعيّة.

5- دراسة هذه الاستجابة حسب الجرعات الدوائية المُعطاة .

6- دراسة التأثيرات الجانبيّة, وعلاقتها بالجرعات المُعطاة.

6-5-مكان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق .

6-6-المخطط الزمني للدراسة :

من تاريخ 2017/12/1 و لغاية 2020/11/1 .

6-7-تصميم البحث :

دراسة استباقية تجريبيّة (قبل وبعد تطبيق الدواء).

نظراً لأنّ مرضى الدراسة لديهم نوب مُتكررة ومعنّدة على الأدوية المستخدمة سابقاً, فإننّا لم نسمح لأنفسنا أخلاقيّاً باستخدام الدواء الغفل ومقارنته مع التوبيرامات.

7-الطرائق Methods

شملت خطّة البحث في البدء نفي حالات الصرع الكاذب عن طريق إجراء استجوابٍ مفصّلٍ (القصة المرضيّة) وفحصٍ سريريٍ مع إجراء استبيانٍ مُوضّحٍ ضمن الملحقات **(ملحق رقم1)**) يُبيّن معلوماتٍ شخصيّةً, تفاصيل عن الحالة المرضيّة (العمر, الجنس, القصة العائلية, نوع الصرع, نمط النوب, تواتر النوب, التطوّر الروحي الحركي, الأدوية المستخدمة), إجراء تخطيط كهربيّة الدماغ قبل بدء المعالجة, إجراء تصوير دماغي بالرنين المغناطيسي لتحديد السبب, مع تحاليل مخبريّة (تعداد عام, وظائف الكبد والكلية), وذلك بعد أخذ موافقة ذوي الطفل المستنيرة على الدخول بالدراسة, وشرح الهدف من البحث والاختلاطات المُحتملة, ثمّ دراسة تفصيليّة للمرضى, ومن ثمّ تصنيفهم إلى عدّة مجموعاتٍ حسب أهداف البحث السابقة:

a) تصنيف الحالات حسب **نموذج الصرع:** صرع مقاوم جزئي – معمّم.
b) تصنيف الحالات حسب **الآليّة الإمراضيّة** :أساسي –عرضي- خفي أو مجهول السبب.
c) تصنيف الحالات حسب **نمط النوب ونوع المتلازمات الصرعيّة** وفق تصنيف الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (**ILAE**) .
d) تصنيف الحالات حسب **العمر:** من 1 شهرإلى 2سنة, أكبر من 2سنة وحتى 6سنة, أكبر من 6 سنة وحتى 9سنة, أكبر من 9 سنة وحتى عمر 13 سنة.
e) تصنيف الحالات حسب **تكرار النوب:** تواتر عال جداً (>10 مرت يومياً)- تواتر عال (1-10 مرات يومياً)- تواتر متوسط (1-6 مرات اسبوعياً)- تواتر منخفض (1-4 مرات شهرياً).

تمّ تطبيق التوبيرامات كمعالجةٍ إضافيّةٍ (مع الاستمرار بالأدوية المُضادة للصرع المُستخدمة في بدء الدراسة إلّا في حالة الجرعات العالية من الأدوية الأخرى والغير ضروريّة يمكن وقتها خفض الجرعة, وبدون إضافة أيّ دواءٍ جديدٍ آخر) بجرعةٍ بدئيةٍ 0,5–1 ملغ/كغ/يوم مقسمةٍ على جرعتين, يُتّبع بزيادةٍ تدريجيّةٍ 1–2 ملغ/كغ/يوم (حسب الاستجابة وبناءً على تكرار النوب, وحسب تحمّل المريض) حتى الحصول على استجابةٍ تامّةٍ أو الوصول إلى الجرعة القصوى 10ملغ/كغ/يوم, وبعد فترةٍ من المعالجة نلاحظ الاستجابة خلال فترة المتابعة لكل مريضٍ وهي 6 أشهر على الأقل, وتكون الزيارات الدوريّة خلال فتراتٍ متفاوتةٍ حسب كل حالةٍ من حيث تواتر النوب, الاستجابة, التحمّل أو الآثار الجانبيّة.

كانت الزيادة التدريجيّة للجرعة مُرتبطةً بكل حالةٍ مرضيّةٍ من حيث تكرار النوب (ففي حالات التكرار الكبير و الكبير جداً تمّ زيادة الجرعة كل 3–5 أيام, أمّا في حالة التواتر المتوسط فتمّ زيادة الجرعة أسبوعياً, أمّا في حالات النوب ذات التكرار القليل فالزيادة قد تكون شهرية وذلك في حال عدم الاستجابة التامّة), وفي حال إعطاء الدواء بجرعةٍ محددّةٍ مع حدوث استجابةٍ معينةٍ نقوم برفع الجرعة للحصول على استجابةٍ أفضلَ, فإذا لم نحصل على استجابة أفضل من السابقة كنّا نُعيد الجرعة إلى السابقة ونحافظ عليها (أي نُسجّل أفضل استجابة بأقل جرعة).

تمّ تصنيف الاستجابة السريريّة إلى:

- **استجابة جيدة:**
  - استجابة تامّة (زوال تام للنوب).
  - استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب >50% (51–99%)).
- **استجابة غير جيدة:**
  - استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب <50%).
  - عدم استجابة (لا تغير في النوب).
- **تفاقم النوب** (زيادة النوب > 25%).

وتمّ ذلك مع مراقبة التحسّن تخطيطيّاً بإجراء تخطيط كهربيّة الدماغ **EEG** للمرضى وذلك قبل بدء المعالجة ومراقبة التحسّن التخطيطي بإعادة التخطيط في حال الاستجابة وفق الجرعات المُعطاة أو في

حال الوصول إلى الجرعة القصوى, مع إجراء تقييمٍ دوريٍ للتحاليل الدموية كل 3-6 أشهر لمراقبة أيّة تأثيراتٍ مخبريّةٍ تاليةٍ للمعالجة الدوائيّة بالتوبيرامات, كما تمّ اجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الايكو) للكليتين مع فحص بول وراسب في حال ظهور أعراض أو اضطراب بالوظائف الكلوية لنفي وجود حصيّاتٍ كلويّةٍ.

تمّ اجراء تخطيط كهربيّة الدماغ لمدة 20 دقيقة وفق نظام 10-20 العالميّ " Ten-Twenty International System"، لم نتمكن من إجراء تخطيط كهربيّة الدماغ بشكلٍ مستمرٍ خلال 24ساعة بسبب عدم توفره في مستشفى الأطفال الجامعي, حيث تمّ التخطيط أثناء اليقظة عند الأطفال المتعاونين, وأثناء النوم عند الأطفال الصغار أو غير المتعاونين (إمّا أثناء النوم الطبيعي, أو بإعطاء مادةٍ منومّةٍ (الكلورال هيدرات بجرعة 50مغ/كغ)).

تمّت دراسة الفعاليّة العلاجيّة للتوبيرامات وحساب الجرعات العلاجية المُستعملة وربطها مع المتغيرات المُختلفة والتي تتضمن: الجنس, العمر, القصة العائليّة, التطوّر الروحي الحركي, تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ, نوع الصرع, نمط النوب, تكرار النوب, الآليّات المُسبّبة, والتشخيص النهائي للمتلازمة الصرعيّة لإيجاد الجرعة المثاليّة الفعّالة لكل نوعٍ منها, مع دراسة التأثيرات الجانبيّة المرافقة لكل جرعةٍ علاجيّةٍ مُطبّقةٍ.

7-1-الإعتبارات الأخلاقيّة :

لا تشمل الدراسة تطبيق أيّ إجراءٍ قد يشكّل خطورةً على حياة المريض كون الدواء آمن حياتيّاً وفق الدراسات العالميّة, وتمّ ايقاف المعالجة في حال تطوّر أيّة تأثيرات غير مُحتملة من المريض, حيث تمّ أخذ موافقة ذوي الطفل (موافقة مستنيرة) على الدخول بالدراسة بعد شرحٍ كافٍ لهم عن أهميّة البحث والنتائج المتوقعة منه (احتمال تحسن الأعراض عند الطفل), مع إعلام والدي الطفل أو الوصي القانوني بحقهم في الانسحاب أو رفض الانخراط في الدراسة , وسنرفق الموافقة المستنيرة ضمن المُلحقات **(ملحق رقم (2))**.

7-2-التحليل الإحصائي:

- جُمِعَت البيانات عبر استمارات، ثم أُدخلت هذه البيانات باستخدام برنامج **(EXCEL 2010)**،ثم أُجري تدقيق للبيانات المُدخلة.

- أُستخدام البرنامج الإحصائي **Stata (version 6.0)** وبإشراف اختصاصيٍ مُستقلٍ لمعالجة البيانات والتحليل الإحصائي:

i. بالنظر إلى المتغيرات الكميّة تمّت المقارنة باستخدام اختبار T للعينات المستقلة (Independent-Samples T test).

ii. بالنسبة للمتغيرات الكيفيّة حُسبت النسب المئويّة و أُستخدم اختبار كاي مربع chi square واختبار فيشر إكزاكت Fisher Exact عندما لا تكون شروط استخدام كاي مربع مُحققّة.

iii. اعتمدت قيمة دلالة ($P < 0.05$): حيث نقبل الفرضية البديلة (التي تنص على أنّ الفروقات بين المُتغيرات المدروسة ذات دلالةٍ إحصائيّةٍ) إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الدلالة أي $p\text{-value} \leq 0.05$ ، ونقبل الفرضيّة العدميّة (تنص على أنّ الفروقات ليست ذات أهميّةٍ إحصائيّةٍ) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من 0.05.

وذلك للمقارنة بين الاستجابة للدواء حسب: الجنس, العمر, مدة المرض, عدد النوب, نوع الصرع (أساسي, عرضي, مجهول السبب), نوع المتلازمة الصرعيّة, نمط النوب جزئي أم معمّم, الجرعة الدوائيّة, التأثيرات الجانبيّة حسب كل جرعة) لدراسة أهميّة الموجودات السريريّة والتخطيطيّة في التنبؤ بوجود ارتباطٍ بين المُتغيرات السابقة.

تمّ مقارنة نتائج دراستنا مع دراساتٍ عالميّةٍ قديمةٍ مُجراةٍ سابقاً رُغم قلّة عددها وهي:

A. **دراسة ايطاليّة** من قبل سالفاتوري Salvatore Grosso عام 2005 كدراسةٍ طويلة الأمد حول فعاليّة التوبيرامات في الصرع المُعند في الطفولة, والتي تضمنت 277 مريضاً مصاباً بالصرع المعند, مع دراسة فرعيّة فيها على نسبة من المرضى 114 حالة على مدى 9 أشهر لتقيّيم فعاليّة التوبيرامات خلالها (وكانت هذه الدراسة الفرعيّة قريبةً من دراستنا). [135]

B. **دراسة ايرانيّة** من قبل فالاح وشهيد Fallah R, Shahid Sadughi عام 2006 كدراسةٍ عن التوبيرامات كدواءٍ مضادٍ للصرع جديدٍ في علاج أطفال الصرع المُعند في ايران, والتي تضمنت 42 طفلاً مع صرع معند. [136]

C. **دراسة تركيّة** من قبل ايكان Aycan Unalp عام 2008 كدراسةٍ طويلة الأمد للتوبيرامات في علاج الأطفال مع صرعٍ مقاومٍ, والتي تضمنت 71 حالة مع صرع مقاوم. [137]

بماذا تميزت دراستنا عن الدراسات القديمة

- لم يتم اظهار الجرعات الدوائيّة الوسطيّة لحالات الاستجابة للتوبيرامات لكل نمط من المتلازمات الصرعيّة في الدراسات السابقة.
- لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الإستجابة للتوبيرامات وعمر المريض ومدة المرض.
- لم تتطرق الدراسة الإيطالية أو التركية للعلاقة بين الإستجابة للتوبيرامات ونمط النوب.
- لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الإستجابة للتوبيرامات وتواتر النوب.
- لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الإستجابة للدواء والتطور الروحي الحركي للمريض.
- لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الإستجابة للتوبيرامات وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ أو لحالة التحسن التخطيطي.
- لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الإستجابة للتوبيرامات وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ.
- لم يتم تقييم حالات الإستجابة حسب الأسباب العرضيّة في الدراسات السابقة.
- لم يتم تقييّم حالات الإستجابة حسب نوع أو عدد الأدوية المستخدمة المشاركة في الدراسات السابقة.
- لم يتم الى التطرق للعلاقة بين التأثيرات الجانبيّة وجرعة الدواء في الدراسات السابقة.
- لم يتم ذكر العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة والمشاركات الدوائية في الدراسات السابقة.

الفصل الثالث

8-النتائج Results

8-1-سير الدراسة

تضمنت الدراسة **119** مريضاً محققين لمعايير التضمين من أصل **147** مريضاً مُشخصاً له صرعٌ معنّدٌ مُراجعٌ أو مقبولٌ في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق, حيث تمّ استبعاد **28** مريض (إمّا تمّ معالجتهم سابقاً بالتوبيرامات أو الذين كانوا مُعالجين سابقاً بأدويةٍ غير مناسبةٍ, كما تمّ استبعاد الأطفال المقبولين مع حالة صرعيّة), حيث تمّ تطبيق المعالجة بالتوبيرامات, وتوزعت النتائج كالتالي:

8-2-توزع الحالات:

8-2-1-توزع الحالات حسب الجنس والعمر عند بدء الدراسة:

تضمنت الدراسة 119 مريضاً كانت فيها إصابة الذكور بنسبة 59% , مقابل 41% للإناث, حيث توزعت الحالات كما يوضح **الجدول التالي رقم (16):**

جدول رقم (16) يوضح توزع الحالات حسب الجنس

عدد الحالات الكلي	عدد الذكور	عدد الإناث
119	70	49
النسبة	%58,8	%41,2

تراوحت أعمار الحالات في الدراسة بين 1 شهر-13سنة, حيث توزعت الحالات حسب العمر بالنسب التالية حسب **الجدول رقم (17)**:

جدول رقم (17) يوضح توزع الحالات حسب العمر عند بدء الدراسة

العمر عند بدء الدراسة	1شهر-2سنة	>2سنة-6سنة	>6سنة-9سنة	>9سنة-13سنة
عدد الحالات لكل مجموعة	32	40	20	27
النسبة	%26,9	%33,6	%16,8	%22,7

حيث كان متوسط العمر للحالات 5,11 سنة مع انحراف معياري 3,71 وكانت النتائج كما هو موضح في **الجدول رقم (18):**

جدول رقم (18) يوضح توزع الحالات حسب العمر احصائياً

العمر	سنة
المتوسط	**5,11**
الانحراف معياري	**3,71**
الوسيط	**4**

8-2-2-توزع الحالات حسب القصة العائليّة:

وُجدت القصة العائليّة للاختلاجات عند 23حالة وذلك بنسبة 19,3% من عدد الحالات الكليّة كما هو موضّحٌ في **الجدول رقم (19):**

جدول رقم(19) يوضح توزع الحالات حسب القصة العائلية

عدد الحالات الكلية	قصة عائلية إيجابية	النسبة المئوية من عدد الحالات الكلية
119	23	%19,3

8-2-3-توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب:

تراوحت الأعمار عند بدء النوب بين عمر 1 شهر - 13 سنة, حيث توزعت الحالات حسب العمر عند بدء النوب بالنسب التالية ما يوضح **الجدول رقم (20)**:

جدول رقم (20) يوضح توزع الحالات حسب العمر عند بدء النوب

العمر عند البدء	1شهر-2سنة	>2سنة-6سنة	>6سنة-9سنة	>9سنة-13سنة
عدد الحالات لكل مجموعة	55	37	17	10
النسبة من عدد الحالات الكلية	%46,2	%31,1	%14,3	%8,4

حيث كان متوسط العمر عند البدء 3,23 سنة مع انحراف معياري 3,15 وكانت النتائج كما هو موضح في **الجدول رقم (21)**:

جدول رقم (21) يوضح متوسط العمر عند بدء النوب

العمر عند بدء النوب	سنة
المتوسط	3,23
الانحراف معياري	3,15
الوسيط	2

تمّ تقييم مدّة المرض وهي عبارةٌ عن ناتج الفرق بين العمر و العمر عند بدء النوبات كما يبين الجدول رقم **(22),** كما تمّ تقييم متوسط مدّة المرض كما هو موضح **بالجدول رقم (23):**

جدول رقم (22) يوضح مدّة المرض

مدة المرض (العمر - العمر عند بدء النوبات)	العدد	النسبة
2> سنة	57	47,9
2≤سنة	62	52,1

جدول رقم (23) يوضح متوسط مدّة المرض

مدة المرض	سنة
المتوسط	**1,88**
الانحراف معياري	**1,31**
الوسيط	**2**

8-2-4-توزع الحالات حسب التطوّر الروحي الحركي:

وُجد التطوّر الروحي الحركي شاذاً عند 96 حالة بنسبة 80,7 % كما هو موضحٌ في **الجدول رقم (24):**

جدول رقم (24) يوضح توزع الحالات حسب التطوّر

التطور الروحي الحركي	طبيعي	شاذ
عدد الحالات لكل مجموعة	23	96
النسبة	%19,3	%80,7

8-2-5-توزع الحالات حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ:

تمّ دراسة الرنين المغناطيسي للدماغ للأطفال المراجعين بصرعٍ مُعندٍ مع إجراء التصوير للأطفال الذين لم يتم إجراء الدراسة لهم سابقاً, حيث لوحظ شذوذٌ في الرنين المغناطيسي عند 64 مريضاً بنسبة 53,8% كما هو موضحٌ في **الجدول رقم (25)**:

جدول رقم (25) يوضح توزع الحالات حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ

التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ	طبيعي	شاذ
عدد الحالات لكل مجموعة	**55**	**64**
النسبة من عدد الحالات الكلية	**%46,2**	**%53,8**

8-2-6-توزع الحالات حسب شذوذات تخطيط كهربيّة الدماغ قبل إعطاء التوبيرامات:

لم نتمكن من إجراء تخطيط كهربيّة الدماغ بشكلٍ مستمرٍ خلال 24 ساعة بسبب عدم توفره في مستشفى الأطفال الجامعي, حيث تم كشف شذوذات بالتخطيط لمدة 20 دقيقة كما هو موضحٌ في **الجدول رقم (26)**:

جدول رقم (26) يوضح توزع الحالات حسب شذوذات تخطيط كهربيّة الدماغ قبل إعطاء التوبيرامات

موجودات تخطيط كهربيّة الدماغ	بطء نظم	انفراغات ذروية موضعة	انفراغات ذروة موجة أو ذرى متعددة البؤر	انفراغات ذروية معممة أو انفراغات ذروة موجة معممة	فوضوية	نموذج كبت انفجار
عدد الحالات لكل مجموعة	**5**	**27**	**31**	**33**	**21**	**2**
النسبة من عدد الحالات الكلية	**%4,2**	**%22,7**	**%26,1**	**%27,7**	**%17,6**	**%1,7**

8-2-7-توزع الحالات حسب نوع الصرع :

بلغ عدد حالات الصرع المُعمّم في دراستنا 83 حالة بنسبة 69,7 % كما يوضح **الجدول رقم (27) :**

جدول رقم (27) يوضح توزع الحالات حسب نوع الصرع

نوع الصرع	مُعمّم	جزئي
عدد الحالات لكل مجموعة	83	36
النسبة من عدد الحالات الكلية	%69,7	%30,3

8-2-8-توزع الحالات حسب نمط النوب:

تم تصنيف حالات الدراسة وفق أنماط النوب كما يُبين **الجدول رقم (28):**

جدول رقم (28) يوضح توزع الحالات حسب نمط النوب

نمط النوب	رمع عضلي	مقوي	رمعي	مقوي رمعي	واني	غياب	مختلط لعدّة أنماط (نمطين أو أكثر)
عدد الحالات	32	6	16	9	4	5	47
النسبة	%26,9	%5	%13,4	%7,6	%3,4	%4,2	%39,5

9-2-8-توزع الحالات حسب تواتر النوب:

كانت حالات تواتر النوب الكبير (بين 1-10 مرات يومياً) هي الأكبر بنسبة 39,5 % وتوزعت بقية الحالات كما يوضح **الجدول رقم (29):**

جدول رقم (29) وضح توزع الحالات حسب تواتر النوب

تواتر النوب	تواتر كبير جداً (<10 مرت يومياً)	تواتر كبير (1-10مرات يومياً)	تواتر متوسط (1-6مرات اسبوعياً)	تواتر قليل (1-4مرات شهرياً)
عدد الحالات	31	47	27	14
النسبة	%26	%39,5	%22,7	%11,8

10-2-8-توزع الحالات حسب الآليّة الإمراضية:

تمّ تصنيف الحالات حسب الآليّة الإمراضيّة إلى أساسي, مجهول السبب, وعرضي بالنسب التالية كما يبين **الجدول رقم (30):**

جدول رقم (30) يوضح توزع الحالات حسب الآليّة الإمراضية

الآليّة الإمراضية	**أساسي**	**مجهول السبب**	**عرضي**
عدد الحالات	16	39	64
النسبة	%13,4	%32,8	%53,8

8-2-11-توزع الحالات حسب الأسباب العرضيّة:

تمّ كشف السبب العَرضي عند 64 مريضاً حسب الفحص السريري ,القصة المرضيّة, والتصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ, حيث تضمنت حالات الأذيّات حول الولادة حالات نقص الأكسجة الإقفاري, والنزف الدماغي, أمّا حالات التشوهات الدماغيّة فقد شملت حالات الشذوذات الخلقيّة كعسر التصنع, والضمور الدماغي, وشملت المتلازمات الجلديّة العصبيّة حالات التصلب الحدبي, متلازمة ستورج ويبر, ومتلازمة فون ريكلنغ هاوزن, أمّا العقابيل الإنتانيّة فشملت عقابيل التهاب الدماغ الجرثومي والفيروسي, التهاب السحايا والدماغ الجرثومي والفيروسي, التهاب الدماغ بعد الخمج, وتوزعت الحالات العرضيّة وفق **الجدول رقم (31)**:

جدول رقم (31)يوضح توزع الحالات حسب الأسباب العرضيّة

الأسباب العرضيّة	**عدد الحالات**	**الأذيات حول الولادة**	**متلازمات جلدية عصبية**	**تشوهات دماغية**	**اضطرابات استقلابية**	**عقابيل انتانية**
عدد الحالات	64	26	6	16	9	7
النسبة من عدد الحالات العرضيّة	%100	%40,6	%9,4	%25	%14,1	%10,9
النسبة من عدد الحالات الكلية	%53,8	%21,9	%5	%13,4	%7,6	%5,9

8-2-11-توزع الحالات حسب نمط المتلازمة الصرعيّة:

تمّ تحديد نمط المتلازمة الصرعيّة عند 83 مريضاً بنسبة 69,7%, بينما اعُتبرت الحالات البقية كحالات غير مُصنفة, كما تمّ تشخيص صرعٍ معندٍ بؤريٍ عند 16 حالة منها 9 حالات صرع جبهي و7 حالات صرع صدغي, حيث توزعت الحالات كما هو مبين في **الجدول رقم (32)**:

جدول رقم (32) يوضح توزع الحالات حسب نمط المتلازمة الصرعيّة

نمط المتلازمة الصرعيّة	تشنج طفلي	متلازمة لينوكس غاستو	صرع مقوي رمعي معمم بدئي	صرع بؤري (فص جبهي/صدغي)	متلازمة درافيت	صرع رمع عضلي	صرع الغياب	غير مصنفة
عدد الحالات	29	19	9	16	2	3	5	36
النسبة	%24,4	%16	%7,6	%13,4	%1,7	%2,5	%4,2	%30,2

8-2-12-توزع الحالات حسب عدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة:

تمّ تصنيف الحالات حسب عدد الأدوية المُستخدمة كما يوضح **الجدول رقم (33):**

جدول رقم (33) يوضح توزع الحالات حسب عدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة

عدد الأدوية المستخدمة	اثنان	ثلاثة	أكثر من ثلاثة
عدد الحالات لكل مجموعة	**47**	**46**	**26**
النسبة من عدد الحالات الكلية	**%39,5**	**%38,7**	**%21,8**

كما تمّ تحديد الأدوية المستخدمة وفق **الجدول رقم (34):**

جدول رقم (34) يوضح توزع الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة

الأدوية المستخدمة	فالبروات	كلونازيبام	كاربامازبين	فينتوئين	ليفيتراسيتام	لاموتريجين	فينوباربيتال	فيغاباترين	ACTH
عدد الحالات	91	48	37	29	63	34	17	9	6
النسبة	**76,5 %**	**%40,3**	**%31,1**	**%24,4**	**%52,9**	**%28,6**	**%14,3**	**%7,6**	**%5**

13-2-8-توزع الحالات حسب الاستجابة:

توزعت حالات الاستجابة الجيدة بين توقف النوب التام عند 12 حالة بنسبة 10,1%, ونقص تواتر النوب أكثر من 50% كاستجابةٍ مقبولةٍ عند 35 حالة بنسبة 29,4%, كما هو موضح **الجدول رقم (35)**.

بينما لوحظت إستجابة غير جيدة عند 56 حالة بينها استجابة ضعيفة كنقص تواتر النوب أقل من 50% عند 39 حالة بنسبة 32,8% وعدم تغيير تواتر النوب في 17 حالة بنسبة 14,3%.

جدول رقم (35) يوضح توزع الحالات حسب الاستجابة

الاستجابة	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء	
	توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة
عدد الحالات	12	35	39	17	6	10
النسبة	%10,1	%29,4	%32,8	%14,3	%5	%8,4
	47		56		16	
	%39,5		%47,1		%13,4	

3-8-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب الجرعة:

تمّ تقسيم المرضى حسب الاستجابة السريريّة للمعالجة وفقاً للجرعة المُستخدمة إلى 5 مجموعات, حيث تمّ تسجيل أقل جرعة لأفضل استجابة, مع التذكير بأنّنا قمنا برفع الجرعة تدريجياً في حالات ملاحظة استجابة معينة عند إعطاء الدواء بجرعة محدّدة وذلك بحثاً عن استجابة أفضل, ففي حال لم نحصل على تحسّن ملحوظ كنا نعيد الجرعة إلى السابقة ونحافظ عليها:

المجموعة الأولى: حيث تمّ تقييّم الاستجابة للدواء بجرعة بين 1- 2,5 ملغ/كغ/يوم.

المجموعة الثانية: تمّ تقييّم الاستجابة للدواء بجرعة بين 3- 4,5 ملغ/كغ/يوم.

المجموعة الثالثة: تمّ تقييّم الاستجابة للدواء بجرعة بين 5-6,5 ملغ/كغ/يوم.

المجموعة الرابعة: تمّ تقييّم الاستجابة للدواء بجرعة بين 7- 8,5 ملغ/كغ/يوم.

المجموعة الخامسة: تمّ تقييّم الاستجابة للدواء بجرعة بين 9- 10 ملغ/كغ/يوم.

حيث ظهرت النتائج كما يوضح **الجدول رقم (36)**:

جدول رقم (36) يوضح توزع حالات الاستجابة حسب الجرعة

جرعة الدواء	2,5-1 ملغ/كغ/يوم	4,5-3 ملغ/كغ/يوم	6,5-5 ملغ/كغ/يوم	8,5-7 ملغ/كغ/يوم	10-9 ملغ/كغ/يوم	العدد
توقف النوب	0	0	6	6	0	12
استجابة مقبولة	0	7	17	8	3	35
استجابة ضعيفة	0	4	18	17	0	39
ايقاف الدواء بسبب تفاقم النوب	0	3	3	0	0	6
ايقاف الدواء بسبب التأثيرات	0	3	4	3	0	10

8-3-1-العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض:

توزعت حالات الاستجابة للمعالجة الدوائية بالتوبيرامات حسب جنس المريض وفق **الجدول رقم (37)**:

جدول رقم (37) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض

جنس المريض	الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
ذكور	70	10	18	28	9	2	3	0,893
		28		37		5		
اناث	49	2	17	11	8	4	7	
		19		19		11		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

8-3-2-العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند الدراسة:

يُظهر **الجدول التالي رقم (38)** توزع الاستجابة للمعالجة الدوائية بالتوبيرامات حسب عمر الحالات عند بدء الدراسة :

جدول رقم (38) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند الدراسة

عمر الحالات عند الدراسة	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة			ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة		بسبب تفاقم النوب	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
1شهر-2سنة	**32**	**4**	**13**	**9**	**5**		**0**	**1**	**0,031**
		17		**14**			**1**		
>2سنة-6سنة	**40**	**2**	**10**	**12**	**6**		**3**	**7**	
		12		**18**			**10**		
>6سنة-9سنة	20	**0**	**4**	**9**	**3**		**3**	**1**	
		4		**12**			**4**		
>9سنة-13سنة	27	**6**	**8**	**9**	**3**		**0**	**1**	
		14		**12**			**1**		
العدد الكلي	**119**	**12**	**35**	**39**	**17**		**6**	**10**	

8-3-3-العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدّة المرض:

يُظهر **الجدول التالي رقم (39)** توزع الاستجابة للمعالجة الدوائية بالتوبيرامات حسب مدّة المرض:

جدول رقم (39) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدّة المرض

مدّة المرض	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
2> سنة	57	8	21	14	8	2	4	0,015
		29		22		6		
2≤ سنة	62	4	14	25	9	4	6	
		18		34		10		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

8-3-4-العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب:

توزعت الاستجابة للمعالجة الدوائية بالتوبيرامات حسب نمط النوب وفق **الجدول رقم (40)**:

جدول رقم (40) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب

نمط النوب	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة			ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)		بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
رمع عضلي	32	4	13	10	4		0	1	0,129
		17		14			1		
مقوي	6	2	1	3	0		0	0	
		3		3			0		
رمعي	16	1	7	2	4		0	2	
		8		6			2		
مقوي رمعي	9	2	3	3	1		0	0	
		5		4			0		
واني	4	0	1	1	0		1	1	
		1		1			2		
غياب	5	0	1	2	0		2	0	
		1		2			2		
مختلط	47	3	9	18	8		3	6	
		12		26			9		
العدد الكلي	119	12	35	39	17		6	10	

8-3-5-العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب:

توزعت حالات الاستجابة للتوبيرامات حسب تواتر النوب قبل تطبيق الدواء وفق **الجدول رقم (41)**:

جدول رقم (41) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب

تواتر النوب	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
تواتر كبير جداً	**31**	**0**	**6**	**14**	**7**	**2**	**2**	**0,001**
		6		**21**		**4**		
تواتر كبير	**47**	**7**	**19**	**10**	**4**	**2**	**5**	
		26		**14**		**7**		
تواتر متوسط	**27**	**1**	**5**	**14**	**3**	**2**	**2**	
		6		**17**		**4**		
تواتر قليل	**14**	**4**	**5**	**1**	**3**	**0**	**1**	
		9		**4**		**1**		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

8-3-6-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والتطوّر الروحي الحركي:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب التطوّر الروحي الحركي كما يبين **الجدول رقم (42)** :

جدول رقم (42) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والتطور الروحي الحركي

التطور الروحي الحركي	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
طبيعي	**23**	**1**	**9**	**10**	**1**	**2**	**0**	**0,664**
		10		**11**		**2**		
شاذ	**96**	**11**	**26**	**29**	**16**	**4**	**10**	
		37		**45**		**14**		
العدد	**119**	**12**	**35**	**39**	**17**	**6**	**10**	

8-3-7-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب موجودات تخطيط كهربيّة الدماغ كما هو موضح **بالجدول رقم (43)**:

جدول رقم (43) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ

تخطيط كهربيّة الدماغ قبل اعطاء توبيرامات	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50 %)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب< 50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
بطء نظم	**5**	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**1**	**0,031**
		0		**3**		**2**		
انفراغات موضعة	**27**	**3**	**6**	**10**	**4**	**1**	**3**	
		9		**14**		**4**		
انفراغات متعددة البؤر	**31**	**1**	**9**	**12**	**5**	**1**	**3**	
		10		**17**		**4**		
انفراغات معممة	**33**	**5**	**9**	**11**	**3**	**3**	**2**	
		14		**14**		**5**		
فوضوية	**21**	**3**	**11**	**4**	**2**	**0**	**1**	
		14		**6**		**1**		
نموذج كبت انفجار	**2**	**0**	**0**	**0**	**2**	**0**	**0**	
		0		**2**		**0**		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

تمّ مقارنة موجودات التخطيط قبل إعطاء التوبيرامات وبعده عند المرضى باستثناء الذين تمّ ايقاف المعالجة لديهم بسبب التأثيرات الجانبيّة لديهم أي عند 109 حالات, حيث تمّ تسجيل النتائج التالية وفق **الجدول رقم (44):**

a) عودة التخطيط للطبيعي بعد المعالجة عند حالات توقف النوب بشكل تام أي عند 12 حالة.

b) تحسن تخطيطي مع نقص الانفراغات الصرعيّة الشاذة عند 73 حالة بنسبة 61,3 %

c) لا تغير تخطيطي عند 18 حالة بنسبة 15,1 %

d) سوء التخطيط أي زيادة الانفراغات عند حالات تفاقم النوب أي عند 6 حالات.

من ضمن 73 حالة للتحسن التخطيطي, كانت فعاليّة التوبيرامات مقبولة عند 35 حالة, ضعيفة عند 32 حالة, بدون تغير عند 6 حالات.

جدول رقم (44) يوضح موجودات تخطيط كهربيّة الدماغ بعد اعطاء التوبيرامات

الاستجابة السريرية	موجودات التخطيط بعد المعالجة				
	طبيعي	تحسن التخطيط	لا تغيير	سوء التخطيط	ايقاف المعالجة
توقف النوب	12	0	0	0	
استجابة مقبولة	0	35	0	0	
استجابة ضعيفة	0	32	7	0	
عدم استجابة	0	6	11	0	
تفاقم النوب	0	0	0	6	
عدد الحالات	12	73	18	6	10
النسبة	%10,1	%61,4	%15,1	%5	%8,4

8-3-8-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و موجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب موجودات تصوير الرنين المغناطيسي وفق **الجدول رقم (45):**

جدول رقم (45) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ

موجودات تصوير الرنين المغناطيسي	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
طبيعي	55	10	17	16	6	3	3	0,047
		27		22		6		
شاذ	64	2	18	23	11	3	7	
		20		34		10		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

9-3-8-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونوع الصرع:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب نوع الصرع كما يبين **الجدول رقم (46)**:

جدول رقم (46) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونوع الصرع

نوع الصرع	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
معمم	**83**	**9**	**25**	**27**	**11**	**5**	**6**	**0,619**
		34		**38**		**11**		
جزئي	**36**	**3**	**10**	**12**	**6**	**1**	**4**	
		13		**18**		**5**		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

8-3-10-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والآليّة الإمراضية:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب الآليّة الإمراضية وفق **الجدول رقم (47)**:

جدول رقم (47) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والآليّة الإمراضية

الآليّة الإمراضية	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
أساسي	**16**	**2**	**5**	**6**	**1**	**2**	**0**	**0,259**
		7		**7**		**2**		
مجهول السبب	**39**	**8**	**11**	**10**	**6**	**1**	**3**	
		19		**16**		**4**		
عرضي	**64**	**2**	**19**	**23**	**10**	**3**	**7**	
		21		**33**		**10**		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

8-3-11-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والأسباب العرضيّة:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب الأسباب العرضيّة كما يبين **الجدول رقم (48)** :

: **جدول رقم (48) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء والأسباب العرضيّة**

الأسباب العرضيّة	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
أذيات حول الولادة	26	1	9	9	3	1	3	0,642
		10		12		4		
متلازمات جلدية عصبية	6	1	2	1	1	0	1	
		3		2		1		
تشوهات دماغية	16	0	5	8	2	0	1	
		5		10		1		
اضطرابات استقلابية	9	0	2	2	3	2	0	
		2		5		2		
أسباب انتانية	7	0	1	3	1	0	2	
		1		4		2		
العدد الكلي	64	2	19	23	10	3	7	

8-3-12-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونمط المتلازمة الصرعيّة:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب نمط المتلازمة الصرعيّة كما يوضح **الجدول رقم (49)**: **جدول رقم (49) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط المتلازمة الصرعيّة**

نمط المتلازمة الصرعيّة	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر)	عدم استجابة	بسبب تفاقم النوب	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
تشنج طفلي	29	4	13	7	4	0	1	0,192
		17		11		1		
متلازمة لينوكس غاستو	19	1	5	6	3	2	2	
		6		9		4		
صرع مقوي رمعي معمم	9	2	3	3	1	0	0	
		5		4		0		
صرع بؤري	16	3	4	5	2	0	2	
		7		7		2		
صرع رمع عضلي	3	0	1	2	0	0	0	
		1		2		0		
صرع الغياب	5	0	1	2	0	2	0	
		1		2		2		
متلازمة درافيت	2	0	0	1	1	0	0	
		0		2		0		
غير مصنفة	36	2	8	13	6	2	5	
		10		19		7		
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

كما تمّ اظهار الجرعات الدوائيّة الوسطية لحالات الاستجابة لكل متلازمةٍ صرعيّةٍ وفق **الجدول رقم (50):**

جدول رقم (50) يوضح الجرعات الدوائيّة الوسطية لحالات الاستجابة لكل متلازمة صرعية

نمط المتلازمة الصرعيّة	عدد الحالات	عدد حالات الاستجابة الجيدة	الجرعة الوسطية للاستجابة الجيدة	عدد حالات الاستجابة الجيدة على الجرعة الوسطية
تشنج طفلي	**29**	**17**	**6,5-5مغ/كغ**	**11**
متلازمة لينوكس غاستو	**19**	**6**	**8,5-7مغ/كغ**	**3**
صرع مقوي رمعي معمم بدئي	**9**	**5**	**8,5-7مغ/كغ**	**4**
صرع بؤري	**16**	**7**	**6,5-5مغ/كغ**	**5**
صرع رمع عضلي	**3**	**1**	**4,5-3مغ/كغ**	**1**
صرع الغياب	**5**	**1**	**6,5-5مغ/كغ**	**1**
غير مصنفة	**36**	**10**	**6,5-5مغ/كغ**	**5**
متلازمة درافيت	**2**		**لا يوجد استجابة جيدة**	

8-3-13-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وعدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة:

أظهرت الدراسة العلاقة التالية بين الاستجابة للتوبيرامات حسب عدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة كما يُظهر **الجدول رقم (51):**

جدول رقم (51) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء وعدد الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة

عدد الأدوية المستخدمة	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء		قيمة P-Value
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب<50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب>50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة	
اثنان	47	8	24	12	1	1	1	0,0001
ثلاثة	46	4	7	20	9	2	4	
أكثر من ثلاثة	26	0	4	7	7	3	5	
العدد الكلي	119	12	35	39	17	6	10	

تمّ توضيح العلاقة بين الاستجابة حسب نوع الأدوية المستخدمة كما يُظهر **الجدول رقم (52):**

جدول رقم (52) يوضح العلاقة بين الاستجابة للدواء ونوع الأدوية المضادة للصرع المُستخدمة

الأدوية المستخدمة	عدد الحالات	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء	
		توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب<50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب>50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة
الفالبروات	91	9	28	29	14	5	6
كلونازيبام	48	4	11	15	9	5	4
كاربامازبين	37	3	10	12	7	1	4
فينتوئين	29	2	5	10	4	2	6

ليفيتراسيتام	63	6	15	25	10	1	6
لاموتريجين	34	3	8	8	5	4	6
فينوباربيتال	17	1	1	8	3	2	2
فيغاباترين	9	0	3	3	2	1	0
ACTH	6	0	3	2	0	0	1

8-4-الآثار الجانبيّة:

ظهرت التأثيرات الجانبيّة عن 44 حالة بنسبة 37%, تمّ ايقاف المعالجة عند 10حالات بسبب التأثيرات الجانبيّة الواضحة غير المُحتملة من قبل المريض بنسبة 8,4%, كما ذُكر بالاستجواب الدقيق مع الأهل أو المريض الواعي تأثيراتٍ جانبيّةً أخرى خفيفةً أو معتدلة الشدة عند 34 حالة بنسبة 28,6%.

توزع عدد التأثيرات الجانبيّة كما يُوضح **الجدول رقم (53)** علماً أنّه قد تطوّر عند 16 حالة عدة تأثيرات جانبية مترافقة معاً

جدول رقم (53) يوضح عدد التأثيرات الجانبيّة عند استخدام التوبيرامات

عدد التأثيرات الجانبيّة لكل حالة	عدد الحالات	النسبة
1	28	23,6%
2	15	12,6%
3	1	0,8%
عدد الحالات مع تأثيرات جانبية	44	%37
عدد الحالات بدون تأثيرات جانبية	75	%63
عدد الحالات الكلي	119	

توزعت التأثيرات الجانبيّة من حيث النوعية كما يوضح **الجدول رقم (54)**

جدول رقم (54) يوضح توزع التأثيرات الجانبيّة عند استخدام التوبيرامات من حيث النوعية

التأثير الجانبي	الحالات		عدد حالات التأثيرات الجانبيّة الشديدة والمعتدلة	النسبة من عدد حالات التأثيرات الجانبيّة	النسبة من عدد الحالات الكلية
	الشديدة تطلبت ايقاف المعالجة	المعتدلة أو الخفيفة			
نعاس أو ميل للنوم	0	8	8	%18,2	%6,7
نقص الشهية /نقص وزن	9	23	32	%72,7	%26,9
حمى أو فرط حرارة	1	12	13	%29,5	%10,9
نقص تعرق	0	1	1	%2,3	%0,8
هيوجية وعصبية	0	6	6	%13,6	%5
المجموع			60		

كان التأثير الجانبي الأكثر تكراراً هو نقص الشهية حيث لوحظ عند 32 مريضاً بنسبة 26,9% من عدد الحالات الكليّة ونسبة 72,7% من عدد الحالات مع تأثيراتٍ جانبيّةٍ, وكانت معظم الحالات (23 حالة) خفيفةً أو معتدلةً لم تتطلب ايقاف المعالجة, بينما كانت شديدة وتطلبت ايقاف المعالجة بسبب القهم الشديد عند 9 حالات بنسبة 7,6%.

لوحظ فرط الحرارة أو الحمى كتأثير جانبي للدواء عند 13 مريضاً بنسبة 10,9% من عدد الحالات الكليّة ونسبة 29,5% من عدد الحالات مع تأثيرات جانبية, حيث لوحظ بشكل أكبر في أشهر الصيف, وكان خفيفاً أو معتدل الدرجة أقل من 38,5 حيث تراوحت درجة حرارة الجسم بين 37,5 و 38 عند 12 مريض بنسبة 10,1% وقد تحسن هذا العرض إمّا عفوياً أو بتخفيض الدواء, بينما كانت درجة

الحرارة أكثر من 38,5 (تأثير جانبي شديد) عند مريض واحد بنسبة 0,8%, وتطلبت ايقاف المعالجة عنده مع ملاحظة تحسّنٍ في درجات حرارة الجسم عند التخفيض التدريجي للدواء حتى الايقاف عند هذا المريض.

كما توزعت التأثيرات الجانبيّة حسب الجرعة المعطاة كما يُبين **الجدول رقم (55):**

جدول رقم (55) يوضح توزع التأثيرات الجانبيّة حسب الجرعة المُعطاة

التأثير الجانبي	**نعاس / ميل للنوم**		**نقص الشهية / نقص وزن**		**حمى / فرط حرارة**		**نقص تعرق**		**هيوجية /عصبية**		عدد التأثيرات الجانبيّة لكل جرعة
	الشديدة ايقاف المعالجة	الخفيفة أو المعتدلة	الشديدة ايقاف المعالجة	الخفيفة أو المعتدلة	الشديدة ايقاف المعالجة	الخفيفة أو المعتدلة	الشديدة ايقاف المعالجة	الخفيفة أو المعتدلة	الشديدة ايقاف المعالجة	الخفيفة أو المعتدلة	
1-2,5مغ/كغ	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3
3-4,5مغ/كغ	0	4	3	10	0	8	0	1	0	3	29
5-6,5مغ/كغ	0	3	4	12	0	3	0	0	0	3	25
7-8,5مغ/كغ	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	3
9-10مغ/كغ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	8	9	23	1	12	0	1	0	6	60

لم يُظهر التقييم المخبري أثناء زيارات المتابعة أيّة تبدلاتٍ مخبريّةً مميّزةً أو هامّةً في وظائف الكبد أو الكلية, كما لم تظهر أيّة شذوذاتٍ دمويّةً بتعداد الكريات البيض أو الخضاب أو الصفيحات, أو شذوذات بتحليل البول والراسب, ودون تطور طفوح أو حساسية جلديّة.

كما تمّ إجراء متابعة بالتصوير الصدوي للكليتين للمرضى دون ملاحظة وجود أي حصيات أو تكلسات كلوية.

9-المناقشة Discussion

يُعتبر التوبيرامات دواءً مضاداً للصرع حديثاً نسبيّاً من أدوية الجيل الثاني, مع استخدامٍ واسعٍ عند البالغين والأطفال الكبار في تدبير مختلف أنماط النوب الاختلاجيّة والمتلازمات الصرعيّة.

على الرغم من أنّ أغلبية الدراسات السابقة أظهرت فعاليّة التوبيرامات في تدبير النوب الاختلاجيّة عند الأطفال الكبار والبالغين, لكن كانت الدراسات على الأطفال الصغار قليلة نسبياً, لذلك هدفت هذه الدراسة إلى تقييّم فعاليّة التوبيرامات في علاج وتدبير الاختلاجات المعنّدة عند الأطفال الصغار واليافعين, وبالتالي إمكانية استخدامه كعلاج معياري في تدبير النوب المعنّدة بفعاليّةٍ وأمانٍ مع دراسة التأثيرات الجانبيّة المُحتملة, والجرعات الدوائيّة المناسبة لكل نمطٍ أو متلازمةٍ صرعيةٍ.

أجريت دراسة استباقية تجريبيّة وحيدة المركز للأطفال المرضى المُراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمصابين بالصرع المقاوم للأدويّة في الفترة بين 1/12/2017ولغاية 1l11l2020, حيث تمّ تطبيق التوبيرامات كمعالجةٍ إضافيّةٍ, مع ملاحظة الاستجابة خلال فترة المتابعة لكل مريضٍ.

تضمنت الدراسة 119 مريضاً من أصل 147 مريض مُشخص له صرع معنّد, حيث تمّ استبعاد 28 مريض , حيث تمّ تطبيق المعالجة بالتوبيرامات حسب الخطة المذكورة أنفاً, سنناقش حاليّاً نتائج دراستنا مع التحليل الإحصائي المناسب في مختلف الحالات, مع إجراء مقارنةٍ مع بعض الدراسات العالميّة المُجراة سابقاً:

9-1-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات:

بالعودة للجدول رقم (35) والجدول رقم (36) تمّ الاستمرار بالمعالجة بالتوبيرامات عند (103) مرضى من أصل (119) حالة بنسبة 86,6% , وذلك بجرعة دوائية تراوحت بين 3-9 مغ/كغ/يوم, حيث لوحظت الاستجابة الجيدة عند 47 حالة بنسبة 39,5%, منها 12 حالة كتوقف تام للنوب بنسبة 10,1%, ونقص تواتر النوب أكثر من 50% كاستجابة مقبولة بنسبة 29,4%, بينما لوحظت استجابة غير جيدة عند 51 حالة بينها استجابة ضعيفة كنقص تواتر النوب أقل من 50% بنسبة 32,8% وعدم تغير في تواتر النوب بنسبة 14,3%, وتمّ ايقاف المعالجة عند 16 حالة منها 6 حالات بسبب تفاقم النوب بنسبة 5%, و10 حالات بسبب التأثيرات الجانبيّة غير المُحتملة بنسبة 8,4%.

وبالمقارنة مع الدراسة الإيطاليّة والتي كان هدفها تقيّيم فعاليّة التوبيرامات طويل الأمد على مدى 2-5 سنوات مع دراسة فرعيّة فيها على نسبة من المرضى على مدى 9 أشهر لتقيّيم فعاليّة التوبيرامات خلالها (وكانت هذه الدراسة الفرعيّة قريبة من دراستنا) نجد أنّ فعالية التوبيرامات كاستجابة جيدة

بتوقف النوب أو نقص >50% من تواتر النوب كان في الدراسة الإيطاليّة بنسبة 48% بينما في دراستنا 39,5%.

في الدراسة الإيرانيّة والتي تمّ فيها تقييّم فعاليّة التوبيرامات خلال فترة 3 أشهر أظهر خلالها التوبيرامات استجابةً جيدةً عند 43%, إمّا بتوقف النوب التام عند 17% أي بنسبة أعلى من دراستنا, أو نقص >50% من تواتر النوب عند 26%, بينما لوحظت الاستجابة كنقص <50% عند نسبة 52%, أمّا حالات تفاقم النوب فلوحظت بنسبة 5% وبشكلٍ مُشابهٍ لدراستنا.

في الدراسة التركيّة كانت الاستجابة للتوبيرامات بتوقف النوب التام عند نسبة أعلى بكثير من دراستنا أي عند 33,8% مع استجابة جزئيّة عند 38%, لا تغيير للنوب عند 24%, وتفاقم النوب عند 4,2%.

ويظهر الجدول التالي رقم (56) مقارنةً حالات الاستجابة بين دراستنا والدراسات السابقة:

جدول رقم (56) يُظهر مقارنة حالات الاستجابة بين دراستنا والدراسات القديمة

الاستجابة	استجابة جيدة		استجابة غير جيدة		ايقاف الدواء	
	توقف النوب	استجابة مقبولة (نقص تواتر النوب>50%)	استجابة ضعيفة (نقص تواتر النوب<50%)	عدم استجابة (لا تغير في النوب)	بسبب تفاقم النوب(زيادة النوب> 25%)	بسبب التأثيرات الجانبيّة
دراستنا	%10,1	%29,4	%32,8	%14,3	%5	%8,4
	%39,5		%47,1		%13,4	
الدراسة الإيطالية	%48					
الدراسة الإيرانية	%43		%52	%0	%5	%0
الدراسة التركية	%33,8		%38	%24	%4,2	%0

2-9-الاستجابة على العلاج بالتوبيرامات حسب الجرعة:

تمّ تقسيم المرضى حسب الاستجابة السريريّة للمعالجة وفقاً للجرعة المُستخدمة إلى 5 مجموعات, حيث تمّ تسجيل أقل جرعة لأفضل استجابة, حيث كانت الجرعة الوسطيّة للمعالجة بين 5-6,5مغ/كغ/يوم, وبالعودة للجدول رقم (36) لوحظ أنّ أعلى معدل استجابة جيدة كان للجرعة بين 5-6,5مغ/كغ/يوم عند 23 حالة, يليها جرعة بين 7-8,5 مع/كغ/يوم عند 14 حالة.

حيث كانت أفضل جرعة كاستجابة جيدة هي 5 مغ/كغ/يوم و 5,5 مغ/كغ/يوم عند 7 حالات لكل منهما, بينما لم تحدث أيّة استجابة جيدة على الجرعات أقل من 4مغ/كغ/يوم أو أكثر من 9مغ/كغ/يوم.

حصل توقف النوب التام عند 12 حالة بين جرعة 5-6,5 مع/كغ/يوم وجرعة 7-8,5 مغ/كغ/يوم ب 6 حالات لكل منهما, حيث توقفت النوب على جرعة 7 مغ/كغ/يوم عند 3 حالات.

وكانت المجموعة الأكبر التي حصل عندها أفضل استجابة مقبولة بنقص >50% من تواتر النوب بين جرعة 5-6,5مغ/كغ/يوم, أيضاً كان الجرعة الأفضل للاستجابة الضعيفة نقص <50% هي 5-6,5 مغ/كغ/يوم.

حصل تفاقم النوب بشكل متساوي بين جرعة 3-4,5 ملغ/كغ/يوم وجرعة 5-6,5 مغ/كغ/يوم بعدد 3 حالات لكل منهما, أي لم تزداد حالات التفاقم برفع الجرعات الدوائية للتوبيرامات.

تمّ ايقاف الدواء بسبب التأثيرات الجانبيّة عند 10 حالات بينهم 4 حالات بجرعة 5- 6,5 مغ/كغ/يوم, و3 حالات لكل من الجرعة 3-4,5 ملغ/كغ/يوم و 7-8,5 ملغ/كغ/يوم.

وبدون وجود فروق إحصائيّة هامّة للاستجابة الجيدة حسب الجرعات حيث كانت قيمة p-value =0,29, أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائيّة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات والجرعات الدوائية المستخدمة لدى مرضى عينة الدراسة, ومن هنا نستنتج أنّ معدلات الاستجابة الجيدة للدواء متكافئة بين الجرعات الدوائية للتوبيرامات.

بالمقارنة مع الدراسة الإيرانية حيث كانت الجرعة الوسطية للاستجابة هي 6,1مغ/كغ/يوم, أمّا في الدراسة التركية فكانت الجرعة الوسطية لضبط النوب هي 5,26±3,01 مغ/كغ/يوم, بينما لم يتم التطرق في الدراسة الإيطالية إلى موضوع الجرعات الدوائيّة وعلاقتها بالاستجابة.

3-9-العلاقة بين الاستجابة للدواء وجنس المريض:

بالعودة للجدول رقم (37) لوحظت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات عند 28 حالة من الذكور من أصل 70 حالة أي بنسبة 40% من عدد الذكور وبنسبة 23,5% من العدد الكلي, بينما حصلت الاستجابة الجيدة عند 19 حالة من الاناث من أصل 49 أي بنسبة 38,8% من عدد الاناث وبنسبة 16% من العدد الكلي للعينة, أي بنسب متقاربة نسبياً وبدون وجود فروق إحصائيّة هامّة للاستجابة الجيدة بين الذكور والاناث حيث كانت قيمة p-value =0,893, أي لا يوجد علاقةٌ ذات دلالةٍ إحصائيّةٍ بين جنس المريض والاستجابة للدواء لدى مرضى عينة الدراسة, ومن ذلك نستنتج أنّ معدلات الاستجابة للتوبيرامات متكافئة بين الجنسين.

كما لوحظ تفاقم النوب عند 2,9% من حالات الذكور في دراستنا, وعند 8,2% من حالات الإناث.

بينما لم يتم التطرق لموضوع الاستجابة للتوبيرامات حسب جنس المريض في الدراسات السابقة.

4-9-العلاقة بين الاستجابة للدواء وعمر المريض عند بدء الدراسة:

وفقاً للجدول رقم (38) لوحظ أعلى نسبة استجابة جيّدة للتوبيرامات عند الحالات ذات الأعمار أقل من 2 سنة عند 32/17 أي بنسبة 53,1%, بينما كانت أقل نسبة استجابة للحالات بين 6-9 سنة بنسبة 20%, حيث وجدت فروق إحصائيّة هامّة لصالح حالات العمر الأقل من 2 سنة أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل عند الأعمار الأصغر من عمر 2 سنة (قيمة p-value = 0,031).

وتُعزى هذه النتائج أي الاستجابة في الأعمار الأصغر من سنتين إلى صغر مدة المرض عند هؤلاء الحالات, وإلى قلة المشاركات الدوائية المستخدمة.

لوحظ تفاقم النوب عند 15% من حالات الأعمار بين 6-9 سنة و نسبة 7,5% من حالات الأعمار 2-6 سنة, أي أنّ حالات الأعمار بين 6-9 سنة هي الأقل استجابة للتوبيرامات والأعلى لحالات التفاقم, وأيضاً لم يتم التطرّق لموضوع الاستجابة للتوبيرامات حسب عمر المريض في الدراسات السابقة.

4-13-2-3 العلاقة بين الاستجابة للدواء ومدة المرض:

حصلت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات بنسبة أعلى عند الحالات التي كانت فيها مدة المرض أقل من 2 سنة منها في الحالات ذات مدة المرض أكبر من 2 سنة بنسبة 50,8% و 29,1% على التوالي كما يوضح الجدول رقم (39), مع وجود فارقٍ احصائيٍ هام لصالح مدة المرض الأقل من 2 سنة (p-value = 0,015) , أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل كلما كانت مدة المرض أقل من

سنتين, وتعزى هذه النتائج أي الاستجابة الجيدة للتوبيرامات في حالات مدة المرض القصيرة إلى قلة المشاركات الدوائية عندهم.

وأيضاً لم يتم التطرق لموضوع الاستجابة للتوبيرامات حسب مدة المرض في الدراسات السابقة.

5-9-العلاقة بين الاستجابة للدواء ونمط النوب:

توزعت الاستجابة حسب نمط النوب وفق الجدول رقم (40), حيث لوحظ أفضل استجابة جيدة عند الحالات ذات النمط المقوي الرمعي عند 9/5 أي بنسبة 55,6%, يليها نمط الرمع العضلي بنسبة 53,1%, أمّا أقل نسبة استجابة جيدة فكانت للحالات ذات نمط النوب الغياب بنسبة 20%, بدون وجود فوارق إحصائيّةً هامّةً (p-value = 0,129), أي لا يوجد علاقة ذات دلالةٍ إحصائيّةٍ بين نمط النوب والاستجابة الجيدة للتوبيرامات لدى مرضى عينة الدراسة, ومن ذلك نستنتج أنّ معدلات الاستجابة للدواء متكافئة بين المرضى بمختلف أنماط النوب.

كانت عدد حالات توقف النوب الأكبر عند المرضى مع نوب الرمع العضلي بعدد 4 حالات, أمّا من حيث النسبة فكانت أفضل نسبة لحالات النمط المقوي عند 6/2 أي بنسبة 33,3%, يليها النمط المقوي الرمعي بنسبة 22,2%, ولم نجد حالات توقف تام للنوب عند مرضى ذوي نمط النوب الغياب أو النمط الواني.

بينما كانت أفضل استجابة كنقص >50% من تواتر النوب عند حالات النمط الرمعي بنسبة 43,8%, يليها النمط الرمع العضلي بنسبة 40,6%, أمّا أقل نسبة فكانت للنمط المقوي بنسبة 16,7%.

كانت أفضل استجابة ضعيفة بنقص <50% من النوب عند حالات النمط المقوي بنسبة 50%, بينما أقل استجابة ضعيفة كانت عند حالات النمط الرمعي, بينما كانت أعلى حالات عدم تغيير تواتر النوب عند حالات النمط المختلط بنسبة 17%.

حدث تفاقم النوب عند 6 حالات بنسبة 5%, وكانت النسبة الأعلى عند حالات نوب الغياب بنسبة 40%.

بالمقارنة مع الدراسة الإيرانية التي أظهرت أنّ نمط النوب المعندة الأكثر استجابة للعلاج بالتوبيرامات هو النمط المختلط وبدون ذكر النسب المئوية, مقارنة ببقية أنماط النوب وبدون تحديد النسب, بينما لم تتطرق الدراسة الإيطالية أو التركية للعلاقة بين الاستجابة ونمط النوب.

6-9-العلاقة بين الاستجابة للدواء وتواتر النوب:

بالعودة للجدول رقم (41) أظهرت دراستنا أنّ الحالات ذوات التواتر القليل (1-4 مرات شهرياً أو أقل) كانت لها نسبة الاستجابة الجيدة الأكبر بنسبة 64,3%, أمّا حالات التواتر كبير جداً (>10 مرات يومياً) فكانت الأقل نسبة كاستجابة جيدة بنسبة 19,4%, مع وجود فارقٍ إحصائيٍ هامٍ (p value = 0,001) , أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل في حالات تكرار النوب القليل, ولم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الاستجابة وتواتر النوب.

حصل توقف النوب التام كأعلى نسبة في حالات التواتر القليل 28,6%, بينما حالات التواتر الكبير جداً كانت الأقل بنسبة 0%.

كما لوحظ تفاقم النوب عند 7,4% من حالات التواتر المتوسط, يليها الحالات ذات التواتر الكبير جداً (>10 مرات يومياً) بنسبة 6,4%, بينما لم تلاحظ أيّة حالة تفاقم في حالات التواتر القليل, ولم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الاستجابة وتواتر النوب.

7-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج والتطوّر الروحي الحركي:

لوحظ أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أكبر في حالات التطور الطبيعي بنسبة 43,5%, مقابل 38,6% في حالات تأخر التطور كما هو موضح في الجدول رقم (42), دون وجود فارقٍ احصائيٍ هامٍ (p-value = 0,664), أي لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيّدة للتوبيرامات والتطوّر الروحي الحركي للمريض, ومن هنا نستنتج أنّ معدلات الاستجابة للدواء متكافئة بين المرضى ذوي التطور الطبيعي والشاذ.

كما أنّ حالات التفاقم كانت أكبر عند حالات التطور الطبيعي بنسبة 8,7%, مقابل 4,1% في حالات شذوذ التطور, وكذلك لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الاستجابة للدواء والتطور الروحي الحركي للمريض.

8-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ:

بالعودة للجدول رقم (43) كانت نسبة الاستجابة الجيدة الأفضل عند الحالات ذات التخطيط الفوضوي بنسبة 66,7%, يليها التخطيط مع انفراغات مُعمّمة بنسبة 42,5%, بينما لم نجد أي استجابة جيدة في حالات بطء النظم أو نموذج كبت انفجار بنسبة 0%, مع وجود فارق احصائي هام (p value = 0,031), أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات تكون أفضل في حالات تخطيط كهربيّة الدماغ من النموذج الفوضوية.

كانت حالات توقف النوب التام أعلى عند حالات الانفراغات المُعممّة بنسبة 15,2%, يليها حالات الفوضوية بنسبة 14,3%, بينما كانت حالات الاستجابة المقبولة كنقص > 50% من تواتر النوب أعلى عند حالات التخطيط الفوضوي بنسبة 52,4%.

كانت حالات الاستجابة الضعيفة كنقص <50% من تواتر النوب أعلى في حالات بطء النظم بنسبة 40%, ولم نجد حالات استجابةٍ ضعيفةٍ في حالات نموذج كبت انفجار.

بالمقابل لوحظ تفاقم النوب بشكل أوضح في حالات تخطيط بطء النظم بنسبة 20%, ولم نجد حالات تفاقم في حالات فوضوية التخطيط أو نموذج كبت انفجار بنسبة 0%.

تمّ مقارنة موجودات التخطيط قبل وبعد اعطاء التوبيرامات عند المرضى باستثناء الذين تمّ ايقاف المعالجة لديهم بسبب التأثيرات الجانبيّة لديهم أي عند 109 حالات كما هو موضح بالجدول رقم (44), حيث تمّ تسجيل:

- عودة التخطيط للطبيعي بعد المعالجة عند حالات توقف النوب بشكل تام أي عند 12 حالة.
- بقاء التخطيط شاذاً عند 91 حالة بنسبة 91/ 109 أي 83,5% مع ملاحظة:

- تحسن تخطيطي مع نقص الانفراغات الصرعيّة الشاذة عند 73 حالة بنسبة 61,3 %, منها 35 حالة الاستجابة المقبولة, و 32 حالة من أصل 37 حالة الاستجابة الضعيفة, و6 حالات من مجموعة عدم التغير السريري بتواتر النوب.
- لا تغير تخطيطي عند 18 حالة بنسبة 15,1 %, منها 7 حالات من مجموعة الاستجابة الضعيفة و 11 حالة من مجموعة عدم التغير السريري بتواتر النوب.
- سوء التخطيط أي زيادة الانفراغات عند حالات تفاقم النوب أي عند 6 حالات بنسبة 109/6 أي 5,5%.

نذكر بأنّه لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الاستجابة وموجودات تخطيط كهربيّة الدماغ أو لحالة التحسن التخطيطي.

9-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ:

بالعودة للجدول رقم (45) لوحظت الاستجابة الجيدة بنسبة أعلى عند حالات التصوير الطبيعي بنسبة 49,1% مقابل 31,3% في حالات التصوير الشاذ, مع وجود فارقٍ احصائيٍ هامٍ (p value = 0,047), أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات تكون أفضل في حالات تصوير الرنين الطبيعي.

حيث وجد توقف النوب عند 18,2% في حالات التصوير الطبيعي مقابل 3,2% في حالات شذوذ التصوير, بينما كانت النسبة متقاربةً عند الاستجابة المقبولة كنقص النوب >50% في حالات التصوير الطبيعي والشاذ بنسبة 30,9% و 28,1% على الترتيب.

بالمقابل كانت حالات الاستجابة الضعيفة كنقص < 50% من تواتر النوب أعلى في حالات شذوذ التصوير منها في حالات التصوير الطبيعي بنسبة 35,9% مقابل 29%.

كما كانت نسبة حالات عدم التغيّر السريري أعلى في حالات التصوير الشاذ بنسبة 17,2% مقابل 10,9% في حالات سواء التصوير.

أمّا حالات التفاقم فكانت أعلى في حالات التصوير الطبيعي بنسبة 5,5% مقابل 4,7% في حالات شذوذ التصوير.

وأيضاً لم يتم التطرق بالدراسات السابقة للعلاقة بين الاستجابة للتوبيرامات وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ.

10-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونوع الصرع:

لاحظنا حسب نتائج الدراسة وبالعودة للجدول رقم (46) أنّ نسبة الاستجابة الجيدة كانت أعلى في حالات الصرع المعمّم بنسبة 41% مقابل 36,1% للصرع الجزئي, ودون وجود فارقٍ احصائيٍ هامٍ (p value = 0,619), أي لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات ونوع الصرع, ومن ذلك نستنتج أنّ معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئة بين حالات الصرع المعمم والجزئي.

حيث كانت حالات توقف النوب التام أعلى عند مجموعة الصرع المعمّم بنسبة 10,9% منها عند الصرع الجزئي بنسبة 8,3%, وكذلك الاستجابة المقبولة بنقص >50% عند الصرع المعمّم بنسبة 30,1% مقابل نسبة 27,8% عند الصرع الجزئي.

وأيضاً كان التفاقم أعلى عند حالات الصرع المعمّم بنسبة 6% مقابل 2,8% في الصرع الجزئي, بينما وُجد عدم تغيير تواتر النوب بشكل أكبر في حالات الصرع الجزئي بنسبة 16,7% مقابل 13,2% في الصرع المعمّم.

بالمقارنة مع الدراسة التركية التي كان فعاليّة التوبيرامات أكبر عند حالات الصرع المُعنّد الجزئي بنسبة استجابة 77,2% مقارنة مع الصرع المُعمّم بنسبة 62,9%, أي بشكل مختلف عن دراستنا, بينما لم يتم تقييم حالات الاستجابة حسب نمط الصرع كمُعمّم أو جزئي في الدراسة الإيطاليّة والإيرانيّة.

9-11-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و الآليّة الإمراضية:

بالعودة للجدول رقم (47) كانت نسبة الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أعلى عند الحالات مجهولة السبب بنسبة 48,7% مقابل 43,7% عند الحالات الأساسية, بينما كانت النسبة الأقل للحالات العرضيّة بنسبة 32,8%, دون وجود فارق احصائي هام (p value = 0,259), أي لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات والآليّة الإمراضية للصرع, ومن ذلك نستنتج أنّ معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئة بين الآليّات الإمراضيّة المُختلفة (أساسي, عرضي, مجهول السبب)..

وتوزعت الاستجابة الجيدة على توقف النوب التام عند 20,5% للحالات المجهولة السبب و12,5% للحالات الأساسية وكان للحالات العرضيّة النسبة الأقل بتوقف النوب بنسبة 3,1%, أما الاستجابة المقبولة بنقص >50% من تواتر النوب فكانت متقاربةَ بين الحالات الأساسيّة ومجهولة السبب والعرضيّة بنسبة 31,2%,28,2%, 29,7% على الترتيب.

بالمقابل وُجد تفاقم النوب بشكلٍ أكبر في الحالات الأساسيّة بنسبة 12,5% مقابل 2,6% للحالات المجهولة السبب و 4,7% للحالات العرضيّة, بينما لم نجد تغيير في تواتر النوب عند 15,7% للحالات العرضيّة مقابل 6,3% للحالات الأساسيّة و15,4% للحالات المجهولة السبب.

كانت الاستجابة الجيدة في الدراسة التركية أعلى في حالات الصرع مجهول السبب بنسبة 50% يليها الصرع الأساسي بنسبة 44,4%, أمّا أقل حالات الاستجابة الجيدة فكانت في الصرع العرضي بنسبة 28,6%, أي بشكل قريب من نتائج دراستنا, بينما في الدراسة الإيرانية كانت أفضل استجابة في حالات الصرع المعند الأساسي بنسبة 62,5% أي بشكل مختلف عن دراستنا, ولم يتم ذكر الاستجابة بشكل مرتبط بالآليّة الامراضيّة في الدراسة الإيطالية.

12-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و الأسباب العرضيّة:

لوحظت الاستجابة الجيدة الأكبر في مجموعة المتلازمات الجلدية العصبيّة بنسبة 50% من الحالات العرضيّة ثم حالات الأذيات حول الولادة والتشوهات الدماغية بنسبة 38,4% و 31,3% بالترتيب كما يوضح الجدول رقم (48), بينما كانت الاستجابة الجيدة الأقل في حالات الأسباب الإنتانية بنسبة 14,3% , دون فارق احصائي هام (p value = 0,642), أي لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات والأسباب العرضيّة.

حدثت حالات توقف النوب التام الأكبر أيضاً في مجموعة المتلازمات الجلدية العصبيّة بنسبة 16,7% ثم الأذيات حول الولادة بنسبة 3,8%, بينما لم نجد توقف للنوب في حالات التشوهات الدماغيّة, الأسباب الاستقلابيّة والأسباب الإنتانيّة.

لم نجد تغيير في تواتر النوب بنسبة أكبر في مجموعة الاضطرابات الاستقلابية بنسبة 33,3%, بينما كانت النسبة الأقل لصالح الأذيات حول الولادة 11,6%.

لوحظ تفاقم النوب بشكلٍ واضحٍ في حالات الاضطرابات الاستقلابية بنسبة 22,2%, وبشكل قليل في الأذيات حول الولادة بنسبة 3,8%, بينما لم نجد تفاقم للنوب في بقية الأسباب العرضيّة.

بينما لم يتم تقييم حالات الاستجابة حسب الأسباب العرضيّة في الدراسات السابقة.

13-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و نمط المتلازمة الصرعيّة:

لوحظت الاستجابة الجيدة الأكبر في حالات متلازمة التشنج الطفلي بنسبة 58,6% كما بيّن الجدول رقم (49), يليها متلازمة الصرع المقوي الرمعي المعمم البدئي بنسبة 55,5% ثم الصرع البؤري بنسبة 43,8%, بينما كانت الاستجابة الجيدة الأقل في حالات صرع الغياب بنسبة 20% ولم تحصل أيّ استجابةٍ جيدةٍ في حالات متلازمة درافيت , دون فارق احصائي هام (p value = 0,192), أي لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات وتصنيف المتلازمة الصرعيّة, ومن ذلك نستنتج أنّ معدلات الاستجابة الجيدة للدواء متكافئة بين أنماط المتلازمات الصرعيّة.

كانت الاستجابة الأعظم بتوقف النوب التام في حالات متلازمة الصرع المقوي الرمعي المعمم البدئي بنسبة 22,2% يليها الصرع البؤري بنسبة 18,8% ثم متلازمة التشنج الطفلي بنسبة 13,8%, بينما لم تحصل أيّة استجابة تامة بتوقف النوب في حالات متلازمة الرمع العضلي وصرع الغياب ومتلازمة درافيت بنسبة 0%.

لوحظ تفاقم النوب الأكبر عند 40% من حالات صرع الغياب يليها متلازمة لينوكس غاستو و الحالات غير المصنفة بنسب 10,5% و5,6%, بينما لم نجد تفاقم للنوب في حالات متلازمة التشنج الطفلي, متلازمة الصرع المقوي الرمعي المعمم البدئي, الصرع البؤري, صرع الرمع العضلي, ومتلازمة درافيت.

ذُكر في الدراسة الإيرانية أنّ أقل حالات الاستجابة للتوبيرامات كانت في صرع الرمع العضلي ومتلازمة لينوكس غاستو وبدون تحديد النسب المئوية, بينما لم يتم تقييّم الاستجابة للتوبيرامات حسب نمط المتلازمات الصرعيّة في الدراسة الإيطالية والتركية.

كما تمّ اظهار الجرعات الوسطيّة للاستجابة الجيدة للتوبيرامات لكلٍ متلازمةٍ صرعيّةٍ كما وضّح الجدول رقم (50), حيث كانت الجرعة الوسطية للاستجابة الجيدة هي 5-6,5 مغ/كغ/يوم, ماعدا متلازمة لينوكس غاستو والصرع المقوي الرمعي المعمم البدئي حيث كانت الجرعة 7-8,5مغ/كغ/يوم, وصرع الرمع العضلي بجرعة 3-4,5مغ/كغ/يوم, ولم تحصل أيّ استجابة جيدة في حالات متلازمة درافيت.

14-9-العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الأدوية المضادة للصرع المستخدمة:

كانت الاستجابة الجيدة الأفضل في حالة عدد الأدوية الأقل المستخدمة مع التوبيرامات أي في حالة استخدام دوائين فقط بنسبة 68% مقابل 15,4% عند استخدام 3 أدوية أو أكثر كما هو موضح في الجدول رقم (51) , مع وجود فارقٍ احصائيٍ هامٍ (p-value = 0,0001), أي أنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات تكون أفضل في حالات كون عدد الأدوية المستخدمة المشاركة أقل.

لم نجد حالات توقف نوب تام في حالات المشاركة لأكثر من 3 أدوية, بينما كانت بنسبة 17% في حالة دوائين, ونسبة 8,7% في حال 3 أدوية.

لوحظ تفاقم النوب بشكل واضح في حالة استخدام أكثر من ثلاثة أدوية بنسبة 11,5% مقابل 2,1% عند استخدام دوائين فقط, أي أنّ حالات التفاقم تزداد عند زيادة عدد الأدوية المشاركة للتوبيرامات.

كما أنّ حالات ايقاف المعالجة بسبب التأثيرات الجانبيّة كانت أكبر عند استخدام أكثر من ثلاثة أدوية بنسبة 19,2%, وقد يعزى ذلك إلى زيادة التأثيرات الجانبيّة للتوبيرامات عند المشاركات الدوائية المتعددة.

حيث كانت أفضل استجابة عند مشاركة التوبيرامات مع الهرمون الموجه للكظر ACTH أكثر من بقية الأدوية, قد يعزى ذلك إلى أنّ الهرمون الموجه الكظري ليس محفزاً أو مثبطاً أنزيمياً.

بينما لم يتم تقييّم حالات الاستجابة حسب نوع أو عدد الأدوية المستخدمة المشاركة في الدراسات السابقة.

9-15-الآثار الجانبيّة:

ظهرت التأثيرات الجانبيّة عند 44 حالة بنسبة 37%, منها تأثيرات جانبيّة شديدة تطلبت ايقاف المعالجة عند 10 حالات بنسبة 8,4%, وتأثيرات جانبية خفيفة لم تتطلب ايقاف المعالجة عند 34 حالة بنسبة 28,6%, علماً أنّه قد تطوّر عند 16 حالة عدة تأثيرات جانبية مترافقة معاً.

توزعت الآثار الجانبيّة عند مرضى دراستنا كما بيّن الجدول رقم (54), حيث كان العرض الجانبي الأشيع هو نقص الشهية/ نقص وزن عند 32 حالة بنسبة 26,9% منها 9 حالات شديدة تطلبت ايقاف المعالجة بنسبة 7,6% و23 حالة معتدلة الشدة بنسبة 19,3%, يليه من حيث الشيوع الحمى أو فرط حرارة عند 13 حالة بنسبة 10,9% منها حالة واحدة شديدة تطلبت ايقاف المعالجة بنسبة 0,8% و12 حالة خفيفة بنسبة 10,1%, ثم النعاس أو ميل للنوم عند 8 حالات بنسبة 6,7% وكانت خفيفة أو معتدلة الشدة, يليها الهيوجية أو العصبية عند 6 حالات بنسبة 5% وكانت أيضاً خفيفة الشدة, أمّا أقل التأثيرات فكان نقص التعرق عند حالة واحدة فقط بنسبة 0,8% وكانت خفيفة أيضاً.

بالمقارنة مع الدراسة الإيطالية التي أظهرت وجود تأثيراتٍ جانبيّة عند 58% من المرضى, أي بنسبةٍ أعلى من دراستنا, حيث كان التأثير الجانبي الأشيع هو أيضاً نقص الشهية أو نقص الوزن بنسبة 30,3%, يليها فرط الحرارة بنسبة 17,3%, وسن أو ميل للنوم عند نسبة 14,8%, هيوجية أو عصبية عند نسبة 5,1%, تم ايقاف المعالجة بالتوبيرامات عند 22 حالة بنسبة 7,9% أي بنسبة قريبة من دراستنا, بسبب تأثيرات جانبية شديدة تضمنت نقص الوزن الشديد الناجم عن نقص الشهية, اضطراب السلوك (العصبية) وفرط الحرارة, ودون التطرق لموضوع الجرعات الدوائية المسببة.

في الدراسة الإيرانية كانت التأثيرات الجانبيّة للتوبيرامات موجودة بنسبة أقل بشكل واضح من دراستنا أي بنسبة 12%, حيث كان الوسن أو الميل للنوم هو أشيع الأعراض بنسبة 7,1%, يليه نقص الشهية بنسبة 2,4%, وكانت هذه التأثيرات خفيفة أو معتدلة فقط دون تأثيرات شديدة تطلبت ايقاف المعالجة, وأيضاً دون ذكر العلاقة بين التأثرات الجانبيّة والجرعات الدوائية.

أمّا في الدراسة التركية فكانت نسبة التأثيرات الجانبيّة 23,9% بنسبة أقل من دراستنا, بعضها كان شديداً وتطلب ايقاف المعالجة عند 9 حالات بنسبة 12,7%, حيث كان أشيع التأثيرات هو نقص الشهية بنسبة 7%, ودون التطرق لموضوع الجرعات الدوائية المسببة.

9-15-1-العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة وجرعة الدواء:

بالعودة إلى الجدول رقم (55) الذي أظهر التأثيرات الجانبيّة حسب الجرعات الدوائية المستخدمة, حيث لوحظ أنّ التأثيرات ظهرت بشكلٍ أكبر عند الجرعة الدوائية بين 3-4,5مغ/كغ عند 29 حالة, يليها جرعة 5-6,5مغ/كغ بتأثيرات جانبية عند 25 حالة, بينما لم تظهر أيّة تأثيرات جانبيّة على الجرعة القصوى 9-10مغ/كغ, وعند دراسة العلاقة بين الجرعة والتأثيرات الجانبيّة باستخدام معامل الارتباط ل سبيرمان والذي بلغ 0,02 حيث كانت قيمة p-value المقابلة تعادل 0,7954, أي لم نجد علاقة هامّة إحصائياً أي لا توجد علاقة طردية بين جرعة التوبيرامات وزيادة عدد التأثيرات الجانبيّة, بينما لم يتم الى التطرق للعلاقة بين التأثيرات الجانبيّة وجرعة الدواء في الدراسات السابقة.

9-15-2-العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة و المشاركات الدوائية:

عند دراسة العلاقة بين المشاركات الدوائية والتأثيرات الجانبيّة باستخدام معامل الارتباط ل سبيرمان والذي بلغ 0,21 حيث كانت قيمة p-value المقابلة تعادل 0,0359 , حيث لاحظنا وجود علاقة طرديّة بين عدد المشاركات الدوائيّة وعدد التأثيرات الجانبيّة، فقد ازداد عدد التأثيرات الجانبيّة بزيادة الأدوية المشاركة المستخدمة, وأيضاً لم يتم ذكر العلاقة بين التأثيرات الجانبيّة والمشاركات الدوائية في الدراسات السابقة.

وقد تعزى زيادة عدد التأثيرات الجانبيّة في دراستنا إلى المشاركات الدوائية المُتعددة عند كثير من الحالات.

الخاتمة
الاستنتاجات والتوصيات

10-1-الخاتمة

التوبيرامات هو دواءٌ فعّالٌ في علاج حالات الصرع المُعنّد عند الأطفال مع استجابةٍ جيدةٍ للعلاج مع تأثيراتٍ جانبيّةٍ مقبولةٍ نسبياً, ويجب الانتباه للنقاط التالية كملخص لدراستنا:

10-2-الاستنتاجات Conclusions

a) لوحظت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات في حالات الصرع المعند عند الأطفال بنسبة 39,5%, منها نسبة 10,1% كتوقف تام للنوب, و نسبة 29,4% كنقص تواتر النوب أكثر من 50% .

b) كانت الجرعة الوسطية للمعالجة في دراستنا بين 5-6,5مغ/كغ/يوم.

c) كان أعلى معدل استجابة جيدة لصالح الجرعة 5-6,5مغ/كغ/يوم, وبدون وجود فروق إحصائيّة هامّة للاستجابة الجيدة حسب الجرعات, أي أنّ معدلات الاستجابة الجيدة للدواء متكافئة بين الجرعات الدوائية للتوبيرامات.

d) حصل توقف النوب التام بشكل متساوي بين جرعة 5-6,5 مع/كغ/يوم وجرعة 7-8,5 مغ/كغ/يوم.

e) حصل تفاقم النوب بشكل متساوي بين جرعة 3-4,5 ملغ/كغ/يوم وجرعة 5-6,5 مغ/كغ/يوم, أي لم تزداد حالات التفاقم برفع الجرعات الدوائيّة للتوبيرامات.

f) كانت معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئةً بين الجنسين بدون وجود فورق إحصائيّة هامّة , بينما حصل تفاقم النوب على التوبيرامات عند الإناث أكثر من الذكور.

g) كانت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل عند الأعمار الأصغر من عمر 2 سنة, بينما لوحظ أنّ الحالات ذات الأعمار بين 6-9 سنة هي الأقل استجابةً للتوبيرامات والأعلى لحالات التفاقم.

h) كانت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل كلما كانت مدة المرض أقل من سنتين.

i) كانت النسبة الأعلى لتفاقم النوب عند حالات نوب الغياب, ورغم ذلك كانت معدلات الاستجابة الجيدة للدواء متكافئة بين المرضى بمختلف أنماط النوب, أي لا يوجد مضاد استطباب لاستخدام التوبيرامات في علاج الصرع المعند.

j) لوحظت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل في حالات تواتر النوب القليل, بينما لوحظ تفاقم النوب بشكل أكبر عند الحالات ذات التواتر المتوسط.

k) كانت معدلات الاستجابة للدواء متكافئة بين المرضى ذوي التطور الطبيعي والشاذ, بينما كانت حالات التفاقم أكبر عند حالات التطوّر الطبيعي.

l) كانت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل في حالات تخطيط كهربيّة الدماغ من النموذج الفوضوية, بالمقابل لوحظ تفاقم النوب بشكل أوضح في الحالات ذات التخطيط مع بطء النظم.

m) كانت الاستجابة الجيدة للتوبيرامات أفضل في حالات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ الطبيعي.

n) كانت معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئة بين حالات الصرع المُعمّم والجزئي, بينما كان التفاقم أعلى عند حالات الصرع المعمّم.

o) كانت معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئة بين الحالات ذات الآليّات الإمراضيّة المختلفة (أساسي, عرضي, مجهول السبب), بالمقابل وجد تفاقم النوب بشكل أكبر في الحالات الأساسيّة.

p) لا توجد علاقة بين الاستجابة الجيدة للتوبيرامات والأسباب العرضيّة المسبّبة, بينما لوحظ تفاقم النوب بشكل أوضح في حالات الاضطرابات الاستقلابيّة.

q) كانت معدلات الاستجابة الجيدة للتوبيرامات متكافئةً بين أنماط المتلازمات الصرعيّة, بينما لوحظ تفاقم النوب الأكبر عند حالات صرع الغياب.

r) كانت الجرعة الوسطية للاستجابة الجيدة لمعظم المتلازمات الصرعيّة هي 5-6,5 مغ/كغ/يوم, ماعدا متلازمة لينوكس غاستو والصرع المقوي الرمعي المعمم البدئي حيث كانت الجرعة 7-8,5مغ/كغ/يوم, وصرع الرمع العضلي بجرعة 3-4,5مغ/كغ/يوم, ولم نجد حالات استجابةٍ جيدةٍ في حالات متلازمة درافيت.

s) إنّ الاستجابة الجيدة للتوبيرامات كانت أفضل في حالات عدد الأدوية المستخدمة المشاركة أقل, حيث كانت أفضل استجابة عند مشاركة التوبيرامات مع الهرمون الموجه للكظر ACTH أكثر من بقية الأدوية, بينما لوحظ تفاقم النوب بشكل أوضح في حالة استخدام أكثر من ثلاثة أدوية.

t) كان العرض الجانبي الأشيع هو نقص الشهية/ نقص وزن.

u) لا توجد علاقةٌ طرديّةٌ بين جرعة التوبيرامات وزيادة عدد التأثيرات الجانبيّة, لكن لوحظ وجود علاقةٍ طرديّةٍ بين عدد المشاركات الدوائيّة وعدد التأثيرات الجانبيّة، فقد ازداد عدد التأثيرات الجانبيّة بزيادة الأدوية المُشاركة المُستخدمة.

3-10-المقترحات Suggestions

يُعتبر التوبيرامات دواءً فريداً, له العديد من الميزات التي قد تجعله العلاج المناسب في ضبط حالات الاختلاجات المُعنّدة عند الأطفال, ويمكن وضعه في البروتوكول العلاجي لحالات الصرع المعند عند الأطفال كخطٍ علاجيٍ جيدٍ ذو نتائج مقبولةٍ حيث يمكن تطبيقه في مستشفى الأطفال الجامعي وحتى في العيادات العصبيّة الخاصة.

نقترح استخدامه كخطٍ علاجي إضافيٍ فعّال وجيد التحمّل مع تأثيرات جانبية خفيفة نسبياً بعد اعطاء العلاجات النوعيّة للمتلازمات الصرعيّة المميّزة في حال توفرها (كخطٍ أولٍ أو ثانٍ في تدبير مثل هذه الحالات).

نقترح استخدامه عند الأطفال مع صرع معند خاصة بالاعمار أقل من سنتين وبجرعة وسطية بين 5-6,5مغ/كغ/يوم, وفي جميع حالات النوب رغم أنّ نوب الغياب هي الأقل استجابةً, وفي جميع المتلازمات الصرعية عدا متلازمة درافيت التي كانت الأقل استجابة, ومتلازمة صرع الغياب بسبب حالات التفاقم على المعالجة, ويوصى باستخدامه كمعالجة مساعدة أو مضافة بالمشاركة في الحالات مع أقل عدد من الدوية المشاركة.

نقترح إجراء دراساتٍ لعددٍ أكبر من المرضى, وطبعاً لفترةٍ أطول, مع تقدير وتقييّم حالات النكس التي تحصل خلال فترة طويلة من العلاج بالتوبيرامات, مع إمكانية اجراء دراسات مقارنة بين التوبيرامات ومختلف الأدوية المضادة للصرع الممكن استخدامها (في الحالات التي تسمح بذلك كحالات النوب ذات التواتر القليل أو المتوسط) في علاج مثل هذه الحالات من النوب المُعنّدة.

References المراجع

1. Falco-Walter, J.J.; Scheffer, I.E.; Fisher, R.S. The new definition and classification of seizures and epilepsy**. Epilepsy Res**. 2018, 139, 73–79.

2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies**. Neurology. 2017** Jan;88(3):296–303.

3. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. **Epilepsia.** 2014 Jul;55(7):963–7.

4. Singh, A. & Trevick, S. The epidemiology of global epilepsy**. Neurol. Clin** 2016;34, 837–847.

5. Kobylarek, D.; Iwanowski, P.; Lewandowska, Z.; Limphaibool, N.; Szafranek, S.; Labrzycka, A.; Kozubski, W. Advances in the Potential Biomarkers of Epilepsy**. Front. Neurol**. 2019, 10, 685.

6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia** 2017;58:522–530

7. Yuen, A.W.; Keezer, M.R.; Sander, J.W. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. **Epilepsy Behav.** 2018, 78, 57–61.

8. Kalilani, L, Faught, E, Kim, H, et al. Assessment and effect of a gap between new-onset epilepsy diagnosis and treatment in the US. **Neurology**. 2019;92(19):e2197–e208.

9. Bernasconi, A, Cendes, F, Theodore, WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. **Epilepsia**. 2019;60(6):1054–1068.

10. Deleo, F, Thom, M, Concha, L, Bernasconi, A, Bernhardt, BC, Bernasconi, N. Histological and MRI markers of white matter damage in focal epilepsy. **Epilepsy Res**. 2017;140:29–38.

11. Bai, Y.; Lin, Y.; Ziemann, U. Managing disorders of consciousness: The role of electroencephalography. J. **Neurol**. 2020, 1–33.

12. Balestrini S., Sisodiya S.M. Personalized treatment in the epilepsies: challenges and opportunities. **Exp Rev Prec Med Drug Dev**. 3 4. 2018; 237– 247.

13. Aneja S, Jain P. Refractory epilepsy in children**. Indian J Pediatr** 2014; 81: 1063-72.

14. Beghi, E.; Giussani, G.; Sander, J.W. The natural history and prognosis of epilepsy. **Epileptic Disord**. 2015, 17, 243–253

15. Patsalos, P.N.; Spencer, E.P.; Berry, D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. Ther. **Drug Monit**. 2018, 40, 526–548.

16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, et al. Definition of drug-resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia** 2010;51:1069-77.

17. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**. 2018;59(12):2179–93.

18. Beghi, E. The Epidemiology of Epilepsy**. Neuroepidemiology** 2020, 54, 185–191.

19. Pastor PN, Reuben CA, Kobau R, Helmers SL, Lukacs S. Functional difficulties and school limitations of children with epilepsy: findings from the 2009–2010 National Survey of children with special health care needs**. Disabil Health J**. 2015;8(2):231–9.

20. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment**. Epilepsy Behav** .2014; 37:59–70.

21. Begley CE, Durgin TL. The direct cost of epilepsy in the United States: a systematic review of estimates**. Epilepsia**. 2015;56(9):1376–87.

22. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention**. Lancet Neurol**. 2016;15(10):1075–88.

23. An S, Malhotra K, Dilley C, Han-Burgess E, Valdez JN, Robertson J, et al. Predicting drug-resistant epilepsy—a machine learning approach based on administrative claims data. **Epilepsy Behav.** 2018;89:118–25.

24. Russo A, Posar A, Conti S, Parmeggiani A. Prognostic factors of drug- resistant epilepsy in childhood: An Italian study. **Pediatr In**t 2015; 57: 1143-8.

25. Yao L, Cai M, Chen Y, Shen C, Shi L, Guo Y, et al. Prediction of antiepileptic drug treatment outcomes of patients with newly diagnosed epilepsy by machine learning. **Epilepsy Behav**. 2019;96:92–7.

26. Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a prospective longitudinal study. **Epilepsia** 2015; 56 (1): 40-48.

27. Zhang JH, Han X, Zhao HW, Zhao D, Wang N, Zhao T, et al. Personalized prediction model for seizure-free epilepsy with levetiracetam therapy: a retrospective data analysis using support vector machine**. Br J Clin Pharmacol.** 2018;84(11):2615–24.

28. Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K. Clinical prediction rule of drug resistant epilepsy in children**. J Epilepsy Res** 2015;5:84–8.

29. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. **Pediatr Neurol**. 2002;27:186–91.

30. Lo, M.D.; Gospe, S.M. Telemedicine and Child Neurology. **J. Child. Neurol**. 2019, 34, 22–26.

31. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M, Marino S, Marino S, Falsaperla R. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life**. Ital J Pediatr**. 2018;44(1):54.

32. Howell, K.B.; Freeman, J.L.; Mackay, M.T.; Fahey, M.C.; Archer, J.; Berkovic, S.F.; Chan, E.; Dabscheck, G.; Eggers, S.; Hayman, M.; et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: A population-based study. **Epilepsia** 2021, 62, 358–370.

33. C. Greene-Roethke. Incontinentia pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols**. J Pediatr Health Care**., 31 ,2017; pp. e45-e52

34. Muir, A.M.; Myers, C.T.; Nguyen, N.T.; Saykally, J.; Craiu, D.; De Jonghe, P.; Helbig, I.; Hoffman-Zacharska, D.; Guerrini, R.; Lehesjoki, A.E.; et al. Genetic heterogeneity in infantile spasms. **Epilepsy Res**. 2019, 156, 106181.

35. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallich AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP, participating investigators. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomized, multicenter, open-label trial. **Lancet Neurol**. 2017; 16(1):33-42.

36. Lenk, G.M.; Jafar-Nejad, P.; Hill, S.F.; Huffman, L.D.; Smolen, C.E.; Wagnon, J.L.; Petit, H.; Yu, W.; Ziobro, J.; Bhatia, K.; et al. Scn8a Antisense Oligonucleotide Is Protective in Mouse Models of SCN8A Encephalopathy and Dravet Syndrome. **Ann. Neurol**. 2020, 87, 339–346.

37. Heger K, Lund C, Larsen Burns M, et al . A retrospective review of changes and challenges in the use of antiseizure medicines in Dravet syndrome in Norway**. Epilepsia Open**. 2020; 5(3):432–441.

38. Smith KM, Britton JW, Cascino GD. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome: diagnostic evaluation and outcome**. Neurol Clin Pract**. 2018;8(5):397–402.

39. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: new treatments and treatments under investigation. **Revue Neurol**. 2020;176(6):444–7.

40. Hsu, R.H.; Chien, Y.H.; Hwu, W.L.; Chang, I.F.; Ho, H.C.; Chou, S.P.; Huang, T.M.; Lee, N.C. Genotypic and phenotypic correlations of biotinidase deficiency in the Chinese population. **Orphanet J. Rare Dis.** 2019, 14, 6.

41. Cay-Martinez, KC, Hickman, RA, McKhann Ii, GM, et al. Rasmussen encephalitis: an update. **Semin Neurol** 2020; 40: 201–210.

42. David, B, Prillwitz, CC, Hoppe, C, et al. Morphometric MRI findings challenge the concept of the "unaffected" hemisphere in Rasmussen encephalitis. **Epilepsia** 2019; 60: 40–46.

43. Lahuerta, M.; Gonzalez, D.; Aguado, C.; Fathinajafabadi, A.; García-Giménez, J.L.; Moreno-Estellés, M.; Romá-Mateo, C.; Knecht, E.; Pallardó, F.V.; Sanz, P. Reactive Glia-Derived Neuroinflammation: A Novel Hallmark in Lafora Progressive Myoclonus Epilepsy That Progresses with Age. Mol. **Neurobiol.** 2020, 57, 1607–1621

44. Martins R, Peres J, Casimiro C, Valverde A: Subacute sclerosing panencephalitis presenting as rapidly progressive dementia in a young adult**. Neurologia (Engl Ed).** 2018, 33:206-7.

45. Klepper, J.; Akman, C.; Armeno, M.; Auvin, S.; Cervenka, M.; Cross, H.J.; De Giorgis, V.; Della Marina, A.; Engelstad, K.; Heussinger, N.; et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group**. Epilepsia Open** 2020, 5, 354–365.

46. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. **Ann Clin Transl Neurol.** 2019 Sep;6(9):1923-1932.

47. Jensen KV, Frid M, Stödberg T, Barbaro M, Wedell A, Christensen M, et al. Diagnostic pitfalls in vitamin B6-dependent epilepsy caused by mutations in the PLPBP gene. **JIMD Rep**. 2019 Nov;50(1):1-8.

48. Johannsen J, Bierhals T, Deindl P, Hecher L, Hermann K, Hempel M, et al. Excessive Seizure Clusters in an Otherwise Well-Controlled Epilepsy as a Possible Hallmark of Untreated Vitamin B6-Responsive Epilepsy due to a Homozygous PLPBP Missense Variant**. J Pediatr Genet**. 2019. Dec;8(4):222-225.

49. Okudan ZV, Ozkara C. Reflex epilepsy: triggers and management strategies**. Neuropsychiatr Dis Treat**, 2018; 14:327-337.

50. Sandhya M, Bharath RD, Panda R, et al. Understanding the pathophysiology of reflex epilepsy using simultaneous EEG-fMRI**. Epileptic Disord.** 2014;16:19-29.

51. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance—epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. **Neuropharmacology**. 2020;168:107790.

52. Tang, F.; Hartz, A.M.S.; Bauer, B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers**. Front. Neurol**. 2017, 8, 301.

53. a-Tortós C, Fedrowitz M, Loscher W. Evaluation of transport of common antiepileptic drugs by human multidrug resistance-associated proteins (MRP1, 2 and 5) that are overexpressed in pharmacoresistant epilepsy**. Neuropharmacology** 2010; 58:1019–32.

54. Mahringer, A.; Fricker, G. ABC transporters at the blood-brain barrier. Expert Opin. **Drug Metab. Toxico**l. 2016, 12, 499–508.

55. Van Vliet, E.A.; Aronica, E.; Gorter, J.A. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. **Semin. Cell Dev. Biol**. 2015, 38,26–34.

56. Fang, M.; Xi, Z.Q.; Wu, Y.; Wang, X.F. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis**. Med. Hypotheses** 2011, 76, 871–876.

57. Xue-Ping, W.; Hai-Jiao, W.; Li-Na, Z.; Xu, D.; Ling, L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**. 2019, 98, e16402.

58. Wolff, M.; Johannesen, K.M.; Hedrich, U.B.S.; Masnada, S.; Rubboli, G.; Gardella, E.; Lesca, G.; Ville, D.; Milh, M.; Villard, L.; et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders**. Brain 2017**, 140, 1316–1336.

59. Zavala-Tecuapetla, C.; Cuellar-Herrera, M.; Luna-Munguia, H. Insights into Potential Targets for Therapeutic Intervention in Epilepsy**. Int. J. Mol. Sci**. 2020, 21, 8573.

60. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure associated disorders. **Neurology** 2005;65: 1730-6.

61. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies**. Lancet Neurol** 2008;7:1091-8.

62. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. **Lancet Neurol** 2010;9:67-76.

63 Neligan A, Bell GS, Sander JW, Shorvon SD. How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy**. Epilepsy Res** .2011; 96:225–30.

64. Staley, K. Molecular mechanisms of epilepsy**. Nat Neurosci**. 2015;18:367-372.

65. Y. Xu, D. Nguyen , A. Mohamed , C. Carcel, Q. Li, M.A. Kutlubaev, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies**. Seizure (October**) 2016, pp. 167-174.

66. Asadi-Pooya AA, Myers L, Valente K, Sawchuk T, Restrepo AD, Homayoun M, et al. Pediatric-onset psychogenic nonepileptic seizures: a retrospective international multicenter study. **Seizure. 2019**; 71:56–9.

67. Valente KD, Alessi R, Vincentiis S, Santos BD, Rzezak P. risk factors for diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures among children and adolescents**. Pediatr Neurol.** 2017;67:71-77.

68. Goldstein LH, Robinson EJ, Reuber M, et al. Characteristics of 698 patients with dissociative seizures: A UK multicenter study**. Epilepsia**. 2019;60:2182-93.

69. R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J.H. Cross, C.E. Elger, J. Engel Jr, L. Forsgren, J.A. French, M. GlynnILAE official report: **a practical clinical definition of epilepsy Epilepsia**, 55 (2014), pp. 475-482.

70. Oto M. The misdiagnosis of epilepsy: appraising risks and managing uncertainty. **Seizure. (2017)** 44:143–6.

71. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study**. JAMA Neurol. 2018;**75:279-86.

72. Iapadre, G.; Balagura, G.; Zagaroli, L.; Striano, P.; Verrotti, A. Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents**. Pediatr. Drugs 2018**, 20, 429–453.

73. Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, et al. Diagnostic and Therapeutic Management of a First Unprovoked Seizure in Children and Adolescents With a Focus on the Revised Diagnostic Criteria for Epilepsy. **J Child Neurol 2017**; 32:774.

74. Hanson, Amy L.; Ros, Simon; Soprano, Joyce. "Analysis of Infant Lumbar Puncture Success Rates**". Pediatric Emergency Care**. (May 2014); 30 (5): 311–314.

75. Balciuniene J, DeChene ET, Akgumus G, et al. Use of a Dynamic Genetic Testing Approach for Childhood-Onset Epilepsy**. JAMA Netw Open**. 2019;2(4):e192129.

76. Lindy, A.S.; Stosser, M.B.; Butler, E.; Downtain-Pickersgill, C.; Shanmugham, A.; Retterer, K.; Brandt, T.; Richard, G.; McKnight, D.A. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders**. Epilepsia 2018**, 59, 1062–1071.

77. Gavvala, J.; Abend, N.; LaRoche, S.; Hahn, C.; Herman, S.T.; Claassen, J.; Macken, M.; Schuele, S.; Gerard, E.; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). Continuous EEG monitoring: A survey of neurophysiologists and neurointensivists. **Epilepsia 2014**, 55, 1864–1871.

78. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. **Nat Rev Neurol.** 2011;7:99–108.

79. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H. et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force**. Epilepsia 60** (6): 2019; 1054– 1068.

80. Ramli, N.; Rahmat, K.; Lim, K.; Tan, C. Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends**. Eur. J. Radiol. 2015**, 84, 1791–1800.

81. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery**. Epilepsy Res** 2014; 108: 1306-14.

82. Pandher, P.S.; Bhullar, K.K. Smartphone Applications for Seizure Management. **Health Inform**. J. 2016, 22, 209–220.

83. Engel J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy**? Neurology**. 2016;87(23):2483–9.

84. B.W. Abbou-Khalil. Update on antiepileptic drugs 2019**. Continuum (Minneap Minn),** 25;2019, pp. 508-536.

85. Löscher, W.; Potschka, H.; Sisodiya, S.M.; Vezzani, A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options**. Pharmacol. Rev**. 2020, 72, 606–638.

86. Naimo GD, Guarnaccia M, Sprovieri T, Ungaro C, Conforti FL, Andò S, et al. A systems biology approach for personalized medicine in refractory epilepsy**. Int J Mol Sci.** 2019;20(15):1–15.

87. Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I et al. Action of antiepileptic drugs on neurons. **Brain Dev** 2020; 42: 2–5.

88. Boada CM, French JA, Dumanis SB. Proceedings of the 15th Antiepileptic Drug and Device Trials meeting: state of the science. **Epilepsy Behav.** 2020;111:107189.

89. Peng, J.; Pang, N.; Wang, Y.; Wang, X.L.; Chen, J.; Xiong, J.; Peng, P.; Zhu, C.H.; Kessi, M.B.; He, F.; et al. Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy. **CNS Neurosci. Ther**. 2019, 25, 14–20.

90. Bialer M, Johannessen S, Koepp M, Levy R, Perucca E, Perucca P, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XV). I. Drugs in more advanced clinical development. **Epilepsia**. 2020;61:2365-2385.

91. D'Urso, A.; Rudge, J.; Patsalos, P.N.; de Grazia, U. Volumetric Absorptive Microsampling: A New Sampling Tool for Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs. **Ther. Drug Monit**. 2019, 41, 681–692.

92. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P et al. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. **Lancet Neurol** 2020; 19: 544–56.

93. McGinty, RN, Handel, A, Moloney, T, et al. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2020;92(3):291–294.

94. Wolf NI, García-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. J **Inherit Metab Dis**. 2009;32:609–17.

95. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, et al. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: monotherapy versus polytherapy**. Indian J Med Res** (2017) 145: 317–326.

96. Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, Zauberman Y, Feldman Z, Ben-Zeev B. Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy**. Seizure (October**)2019;71:140–4.

97. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center**. J Neurosurg Pediatr**. 2016;18:97–104.

98. Englot DJ, Rolston JD, Clinton WW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. **Neurosurgery. 2016**;79:345–53.

99. Wells, J.; Swaminathan, A.; Paseka, J.; Hanson, C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. **Nutrients 2020**, 12, 1809.

100. Jagadish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S, Wirrell EC. The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. Pediatr **Neurol. 2019** May;94:32-37.

101. Zhang Y, Xu J, Zhang K, Yang W, Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. **Current Neuropharmacology** 2018; 16, 66-70

102. Cai, Q. Y., Zhou, Z. J., Luo, R., Gan, J., Li, S. P., Mu, D. Z., et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. **World J. Pediatr**. (2017). 13, 528–536.

103. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, et al. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. **Acta Neurol Belg .2021;** 121:483.

104. Herta, J., and Dorfer, C. Surgical treatment for refractory epilepsy**. J. Neurosurg**. Sci. 2019; 63, 50–60.

105. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. **N Engl J Med. 2017**;377:1639–1647.

106. Veersema T.J. Swampillai B. Ferrier C.H. et al. Long-term seizure outcome after epilepsy surgery in patients with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. **Epilepsia Open.** 2019; 4: 170-175.

107. Cukiert A, Rydenhag B, Harkness W, Cross JH, Gaillard WD. Task Force for Pediatric Epilepsy Surgery for the ILAE Commissions of Pediatrics and Surgical Therapies. Technical aspects of pediatric epilepsy surgery: report of a multicenter, multinational web-based survey by the ILAE Task Force on Pediatric Epilepsy Surgery**. Epilepsia. 2016**;57(2):194–200.

108. Engel J Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. **Epileptic Disord** 2019;21: 391–409.

109. Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, Elger CE, Staba R, Engel J Jr. Getting the best outcomes from epilepsy surgery**. Ann Neurol. 2018**;83(4):676–90.

110. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. **N Engl J Med 2017;**377:1639–1647.

111. Fisher RS. Therapeutic devices for epilepsy**. Ann Neurol**. 2012;71: 157–68.

112. Cela E., Mcfarlan A. R., Chung A. J., Wang T., Chierzi S., Murai K. K., et al. **An optogenetic kindling model of neocortical epilepsy.** (2019). Sci. Rep. 9:5236.

113. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. **Nat Rev Neurol**. 2019;15(3):148-160.

114. Haerian BS, Lim KS, Tan CT, Raymond AA, Mohamed Z. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs**: a systematic review and metaanalysis. Pharmacogenomics**. 2011;12:713–25.

115. Rollason, V.; Lloret-Linares, C.; Lorenzini, K.I.; Daali, Y.; Gex-Fabry, M.; Piguet, V.; Besson, M.; Samer, C.; Desmeules, J. Evaluation of Phenotypic and Genotypic Variations of Drug Metabolising Enzymes and Transporters in Chronic Pain Patients Facing Adverse Drug Reactions or Non-Response to Analgesics**: A Retrospective Study. J. Pers. Med**. 2020, 10, 198.

116. Cuéllar-Barboza, A.B.; McElroy, S.L.; Veldic, M.; Singh, B.; Kung, S.; Romo-Nava, F.; Nunez, N.A.; Cabello-Arreola, A.; Coombes, B.J.; Prieto, M.; et al. Potential Pharmacogenomic Targets in Bipolar Disorder: Considerations for Current Testing and the Development of Decision Support Tools to Individualize Treatment Selection**. Int. J. Bipolar Disord**. 2020, 8, 23.

117. Matyjaszek-Matuszek B, Szafraniec A, Porada D. Pharmacotherapy of obesity - state of the art. **Endokrynol Pol. 2018**;69(4) .

118. Supuran CT. Drug interaction considerations in the therapeutic use of carbonic anhydrase inhibitors**. Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 2016;12(4):423-31.

119. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs Metabolized by CYP3A4 in a Patient With Renal Impairment**. Ther Drug Monit.** 2018 Feb;40(1):144-147.

120. Khalil NY, AlRabiah HK, Al Rashoud SS, Bari A, Wani TA. Topiramate: Comprehensive profile**. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol**. 2019;44:333-378.

121. Salek T, Andel I, Kurfurstova I. Topiramate induced metabolic acidosis and kidney stones - a case study. **Biochem Med (Zagreb).** 2017 Jun 15;27(2):404-410.

122. G. Giussani, E. Bianchi, V. Canelli et al., "Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population**," Epilepsia, vol**. 58, no. 9, pp. 1524–1532, 2017.

123. B. Chen, H. Choi, L. J. Hirsch et al., "Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy**," Epilepsy & Behavior, v**ol. 76, pp. 24–31, 2017.

124. F. M. C. Besag, "Risk factors for psychiatric and behavioural adverse events associated with antiepileptic drugs in adolescents and children**," European Journal of Paediatric Neurology**, vol. 21, no. 3, pp. 423-424, 2017.

125. Moradi S, Kerman SRJ, Mollabashi M. The effect of topiramate on weight loss in patients with type 2 diabetes**. J Res Med Sci. 2013**; 18(4): 297- 302.

126. Dodgson SJ, Salek T, Andel I, Kurfurstova I. Topiramate induced metabolic acidosis and kidney stones - a case study**. Biochem Med 2017**;27:404–10.

127. Gupta S, Gao JJ, Emmett M, Fenves AZ. Topiramate and metabolic acidosis: an evolving story**. Hosp Pract (1995).** 2017 Dec;45(5):192-195.

128. L. J. Stephen, A. Wishart, and M. J. Brodie, "Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits**," Epilepsy & Behavior, vol. 71**, Part A, pp. 73–78, 2017.

129. Uvais NA, Sreeraj VS. Topiramate precipitating mania in bipolar disorder. **Ann Indian Acad Neurol** 2016;19:283–4.

130. Sierra-Rodríguez MA, Rodríguez-Vicente L, Chavarri-García JJ, Del Río-Mayor JL. Acute narrow-angle glaucoma induced by topiramate with acute myopia and macular striae: **A case report. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)**. 2019 Mar;94(3):130-133.

131. Karachristianou S, Papamichalis E, Sarantopoulos A, Boura P, Georgiadis G. Hypohidrosis induced by topiramate in an adult patient. **Epileptic Disord. 2013** Jun;15(2):203-6.

132. Raru Y, Zeid F. Hypoxic respiratory failure due to hyperammonemic encephalopathy induced by concurrent use of valproic acid and topiramate, a case report and review of the literature**. Respir Med Case Rep**. 2018;25:1-3.

133. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. Patsalos PN, Berry DJ. **Ther Drug Monit.** 2013;35:4–29.

134. Wills; et al. (2014), "Clinical Outcomes in Newer Anticonvulsant Overdose: **A Poison Center Observational Study", J. Med. Toxicol., 10** (3): 254–260.

135. Efficacy and Safety of Topiramate in Refractory Epilepsy of Childhood : Long-Term Follow-Up Study, Salvatore Grosso, Emilio Franzoni, Paola Iannetti, Gemma Incorpora, Cesare Cardinali,.. **J Child Neurol 2005** 20: 893. http://jcn.sagepub.com/content/20/11/893.

136. Topiramate as a new antiepileptic drug in epileptic children in Iran, Fallah R, Shahid Sadughi Hospital**, Indian Journal of Pediatrics, Volume 73**-December, 2006.

137. Topiramate as a long-term therapy in children with refractory epilepsy, Aycan Unalp, MD, Nedret Uran, MD, Tulin Hizli, MD, Aysel Ozturk, M**, Neurosciences 2008**; Vol. 13 (4): 391-394.

الملاحق Appendices

أولاً: الملحق رقم (1) :

استمارة استبيان خاصة بمرضى الصرع المعنّد:

- **الهوية الشخصية:**

اسم المريض: **العمر:** **الجنس:** **الوزن:**

مكان الإقامة: **رقم الهاتف:** **تاريخ المراجعة:**

- **القصة المرضية:**
  - **الأعراض السريرية:**
  - **شكل النوب:**
  - **تاريخ بدء النوب:**
  - **تكرار النوب:**
  - **القصة العائلية:**
  - **التطور الروحي الحركي:**
  - **سوابق تطبيق معالجات أخرى:**
  - **أنواعها وجرعاتها ودرجة الاستجابة السريرية:**

- **الفحص السريري:**

- **التقييم المصلي والاستقلابي:**

❖ **الموجودات التخطيطية:**

❖ **الدراسة الشعاعية:**

❖ **التشخيص النهائي للصرع (السببيات):**

❖ **الدراسة العملية:**

☒ **الدواء المطبق وجرعته:**

☒ **الاستجابة السريرية:**

☒ **الجرعة التي حصل عندها التحسن:**

☒ **تاريخ بدء التحسن:**

☒ **الاستجابة التخطيطية:**

☒ **الآثار الجانبيّة:**

- **اضطرابات دموية:**
- **اضطرابات كلوية:**
- **اضطرابات كبدية:**
- **اضطرابات عصبية:**
- **اضطرابات الوزن:**
- **اضطرابات أخرى:**

ثانياً: الملحق رقم (2):

<u>الموافقة المستنيرة للبحث العلمي:</u>

الاسم : د علاء يوسف حبيب تاريخ الميلاد: 1985

عنوان البحث:

<u>دراسة نتائج تطبيق التوبيرامات كدواء معياري في تدبير الأطفال المصابين بصرع غير مستجيب جزئي أو معمّم حسب الآلية الإمراضية واظهار الجرعات المناسبة و التأثيرات الجانبيّة المرتبطة بالجرعة.</u>

1-الخلفية العلمية والهدف من البحث:

تُعد الاختلاجات المعنّدة من أهم التحديّات التي تواجه أطباء العصبية وخاصة عند الأطفال لما لها من تأثير سلبي على تطور الطفل الروحي و السلوك الاجتماعي والتعليم مما ينعكس على نوعية الحياة للطفل والأهل.

ونظراً لعدم وجود بروتوكولات أو خطوط أساسيّة في المعالجة للصروع المعنّدة الجزئية والمعمّمة, واعتماد المعالجات الحالية على تجارب شخصية.

لذلك يهدف البحث للوصول إلى نتائج ذات مدلولية إحصائيّة لدراسة الفعاليّة والأمان للتوبيرامات في الصروع المقاومة وعلاقتها بالسببيات مع تحديد الجرعة الدوائية المناسبة المثالية, وتبيان الأثار الجانبيّة المرافقة والمرتبطة بالجرعة الدوائية .

2- ما الذي سيتم إجراؤه في البحث:

سنقوم بدراسة جمهرة من الأطفال المصابين بصرع معند جزئي أو معمّم والمراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي في العيادة العصبية وأيضاً المقبولين في الشعبة العامة العصبية حيث سيتمّ تطبيق مضاد صرع توبيرامات لهم وفق معايير محددة مع ملاحظة الاستجابة لديهم سريرياً وتخطيطياً حسب الإمراضيات المسببة, ومقارنة النتائج حسب الجرعات الدوائية للدواء لتقدير الجرعة المثالية لكل نوع من الصرع المقاوم والتأثيرات الجانبيّة الملاحظة لكل جرعة.

3- الفوائد المتوقعة من البحث:

يهدف البحث في الحصول على النتائج التالية:

- ☒ دراسة الاستجابة بشكل عام للتوبيرمات عند مرضى الصرع المعنّد.
- ☒ دراسة هذه الاستجابة حسب النمط جزئي ومعمّم.
- ☒ دراسة هذه الاستجابة حسب الآليات الامراضية.
- ☒ دراسة هذه الاستجابة حسب الجرعات الدوائية المُعطاة .
- ☒ دراسة التأثيرات الجانبيّة وفق الجرعات المُعطاة.

وسيشكل ذلك فائدة كبيرة في تحديد بروتوكول واضح في تدبير مثل هذه الحالات كونها شائعة ولا توجد بروتوكولات ثابتة تحدد طرق التدبير فيها .

4-المخاطر المحتملة:

لا تشمل الدراسة تطبيق أي إجراء قد يشكل خطورة صريحة على حياة المريض كون الدواء آمن حياتياً وفق الدراسات العالمية السابقة ويمكن إيقاف المعالجة في حال تطور أيّة تأثيرات غير محتملة من المريض.

6-حقك في الانسحاب:

لك الحرية التامة في الانسحاب من البحث في أي وقت تشاء دون إبداء الأسباب , ودون عواقب عليك.

7-في حال وجود أي استفسار:

بإمكانك الاتصال على الأرقام التالية :

المسؤول الرئيسي: ا.د. سمير بقلة ..... هاتف: 0932346734

الباحث المشارك د. علاء حبيب ..... هاتف: 0988637439

أقر أني إطلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال البحث ووافقت عليها .

اسم المشارك في البحث: التوقيع/البصمة

المسؤول الرئيس في البحث: التوقيع/البصمة

اسم الشاهد: التوقيع/البصمة

Abstract :

Background: Resistant seizures are among the most important challenges facing neurologists, especially in children, because of their negative impact on the child's development, social behavior and education, which is reflected on the quality of life for the child and parents.

In view of the absence of a clear protocol on the management of children with refractory epilepsy, and the reliance of current treatments on personal experiences in the management of refractory epilepsy, and the unavailability of several specific drugs in our country due to the difficulty of securing them or the high cost of them, so we urgently need to find an effective drug of different types of partial and generalized resistant seizures.

Topiramate is a relatively new second-generation antiepileptic drug, with wide use in adults and older children in the management of various types of seizures and epileptic syndromes.

Although the majority of previous studies showed the effectiveness of topiramate in managing seizures in older children and adults, but the studies on young children were relatively few, so this study aimed to evaluate the effectiveness of topiramate in managing different types of partial and generalized refractory seizures and to show the optimal dose for each type of refractory epileptic syndromes according to the pathogenesis, with the identification of side effects related to each drug dose, which causes effect in reducing the duration of hospitalization and improving the quality of life in children with such types of epilepsies.

Material and Method: A prospective, experimental, single-center study was conducted (before and after the drug application, because the study patients had recurrent and refractory seizures on the previously used drugs, we did not ethically allow ourselves to use the placebo and compare it with topiramate) for children patients attending the neurological clinic or admitted to the general Neurological division and the Intensive Care division at the University Children’s Hospital in Damascus for drug-resistant epilepsy patients between 1/12/2017 and 1/11/2020, where topiramate was applied as

an additional treatment, with an observation of the response during the follow-up period for each patient.

Result: The research sample included (119) cases of patients diagnosed with a history of refractory seizures that did not respond to medications (at least two medications), and those who were admitted to the Children's Hospital in Damascus, and topiramate was not used previously in their management, where the cases of good response to topiramate were distributed between seizures free Complete in 12 cases with a rate of 10.1%, and a decrease in the frequency of seizures by more than 50% as an acceptable response in 35 cases by 29.4%, while a bad response was observed in 56 cases, including a weak response as a decrease in the frequency of attacks less than 50% in 39 cases by 32, 8% and no change in the frequency of seizures in 17 cases by 14.3%, treatment was stopped in 16 cases, of which 6 cases were due to exacerbation of the attacks by 5%, and 10 cases due to side effects intolerable by the patient that did not improve by gradually reducing the dose of the drug.

The median dose of treatment in our study was between 5-6.5 mg/kg/day, and the highest good response rate was also in favor of the dose 5-6.5 mg/kg/day, and no cases of good response were recorded on doses less than 4 mg/kg /day or more than 9mg/kg/day.

The best response cases were in cases younger than 2 years and with a disease duration of less than 2 years. It was noted that infantile spasm syndrome was the most responsive, while absence epilepsy syndrome was the least responsive, and there was no response in cases of Dravet syndrome.

Side effects appeared in 44 cases, or 37%, of which severe side effects required stopping treatment in 10 cases, or 8.4%, and mild side effects that did not require stopping treatment in 34 cases, or 28.6%, noting that several side effects developed in 16 cases. accompanied together.

Conclusion: Topiramate is an effective and broad-spectrum drug in the treatment of various refractory epilepsies in children with a good response to treatment with relatively acceptable side effects, and it can be considered as an important and basic drug line in

the management of such cases, and it can be included in the treatment protocols in the Children's University Hospital and even in clinics..

Key words: Topiramate, children, epilepsy, resistant, pathogenesis, appropriate doses, side effects.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

Study the results of the application of Topiramate as a standard medicine in children with partial or generalized resistant epilepsy according to the etiology and show the appropriate doses and side effects associated with the dose

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of Ph.D. in pediatric neurology

By Student:

Alaa Yousef Habeeb

Supervisor:

Dr. Samer Bakla

(Professor. Faculty of medicine- Damascus University)

2022