أدوية الصرع

د. كمال الأشقر

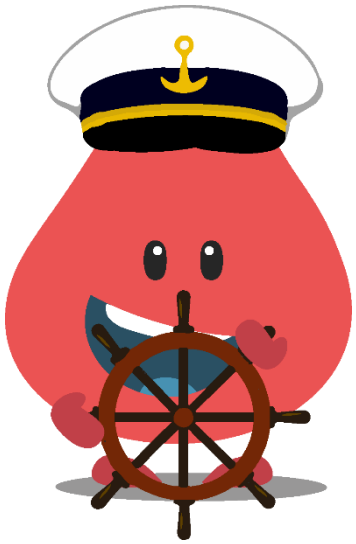
محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

عدنا إليكم بمحاضرتنا الأخيرة لنتحدث عن أدوية الصرع راجين من المولى التوفيق في عملنا هذا.

الفهرس

العنوان	الصفحة
مقدمة	2
أدوية الصرع	2
أدوية الجيل الأول	3
أدوية الجيل الثاني	6
أدوية الصرع عند النساء	8
اختيار الدواء المناسب	8
التداخلات الدوائية	9
الارتباط مع الدواء المناسب	9



إن لكل أمر مهما طال نهاية، ولكل جبل مهما علا قمة، ولكل قبطان مرسى، ولكل مسافر مستقر.

مقدمة

☒ الخلايا العصبية في وضع الراحة هي خلايا مستقطبة يتشكل فيها كمون فيحدث نزع استقطاب بسبب كمون العمل ثم تعود مستقطبة مرة أخرى وأي وظيفة يريد الدماغ العمل بها يحدث نزع استقطاب على الخلايا أو النورونات المسؤولة عن هذه الوظيفة.

ما هي نوبة الاختلاج وما هو الصرع؟

- **نوبة الاختلاج**: عرض أو علامة بسبب تبدّل مفاجئ بالوظيفة العصبية ناجمة عن انفراغات مفرطة التآزر شاذة في العصبونات القشرية، قد تكون محرضة (اضطراب شوارد، نقص كلس، حرارة، تعب (محرض هام)، اركيلة..) او عفوية غير محرضة.
- **شروطها**: موجودات كهربائية في تخطيط الدماغ EEG + عيب عصبي سريري (خلل كهربائي أدى لخلل سريري)
- اذا حدث نوبتين اختلاج غير محرضتين تسمى هذه الحالة **صرع** بغض النظر عن الفاصل الزمني بين النوبتين.

أدوية الصرع AEDs

ادوية الجيل القديم	ادوية الجيل الثاني (الحديث)
(PHT) Phenytoin	Flebamate
CBZ (Carbamazepine)	Lamotrigine
(PHT) Phenobarbital قل استخدامه	Topiramate
Primidone	Topiramate
(VPN) Valproic acid استخدامه شائع	Levetiracetam
[1].Ethosuximide	Oxcarbazepine
Benzodiazepines	Gabapentin
	Tiagabine
	Zonisamide
	Pregabalin

[1] يؤخذ بنوبات الصرع الصغير (نوبات الغيبوبة) وآلية تأثيره مختلفة عن بقية الأدوية.

ملاحظات:

- ☒ أكثر التداخلات بأدوية الصرع تكون على مستوى الجيل القديم.
- ☒ كل الأدوية مضاد استطباب بالنوب الرمعية ونوب الغياب عدا فالبروات الصوديوم.
- ☒ كل أدوية الجيل القديم هي أدوية محرضة لانزيمات الكبد عدا فالبروات الصوديوم هو مثبط لها.
- ☒ كل أدوية الجيل القديم تزيد استقلاب فيتامين D لذلك يجب أخذ فيتامين D معها.

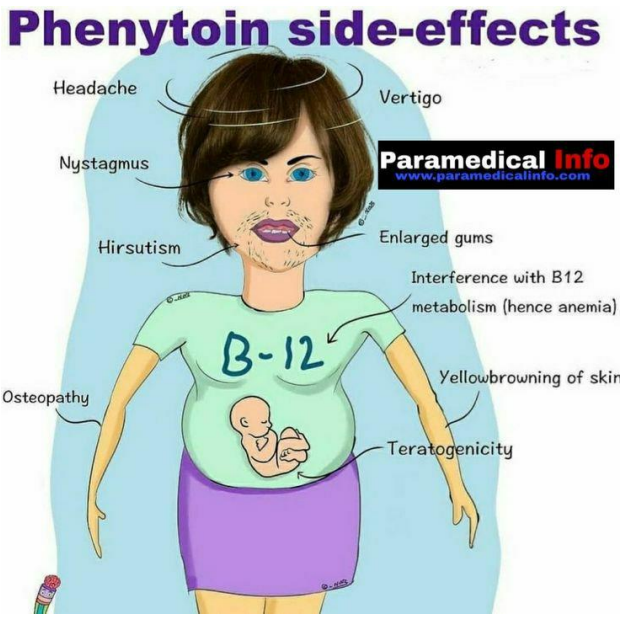
و الان لنبحر في تفاصيل الأدوية..

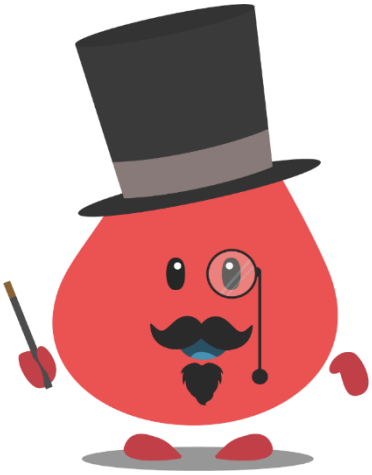
أدوية الجيل الاول

الفينوتئين PHT

- ☒ **آليته**: حصر أقنية الصوديوم.
- ☒ **يستطب** في علاج النوب المعممة والجزئية **ومضاد استطباب** بالنوب الرمعية ونوب الغياب.
- ☒ يستقلب في الكبد المستوى المصلي بين 5 و20 مغ/ل.
- ☒ الجرعة العلاجية 4-7 مغ/كغ والجرعة الكلية من 300 – 400 مغ / يوم.
- ☒ تحمله جيد وتأثيراته الجانبية تشمل:
  - نعاس
  - حركات لا ارادية
  - تخليط
  - اضطرابات استعرافية

- ☒ ارتفاع عياره المصلي فوق 20مكغ/دل يترافق مع تأثيرات متعلقة بالجرعة مثل: الرأرأة والرنح والرتة واعتلال الدماغ ومن هنا تأتي أهمية معايرته في المصل صباحاً قبل أخذ المريض أول جرعة منه.
- ☒ سميته تحدث بشكل غير متوقع لان استقلابه يتباطأ بشكل شديد عندما يبلغ مستواه المصلي 15 مكغ/دل فما فوق وعندها أي زيادة مهما كانت بسيطة في الجرعة ستؤدي الى ارتفاع كبير في المستوى المصلي.
- ☒ الاستشفاء من الانسمام بالفنيتوئين شائع
- ☒ التأثيرات الجانبية على المدى البعيد مع مستوى مصلي طبيعي:
  - ضخامة لثة
  - حب شباب
  - شعرانية
  - ضخامة ملامح الوجه (سحنة Delanten)
  - نقص كثافة العظم لذلك يجب اضافة كالسيوم مع فيتامين د للعلاج





- ☒ التأثيرات غير المتعلقة بالجرعة النادرة: فقر دم لا مصنع -قصور كبد -متلازمة شبيهة بالذئبة
- ☒ السيميتدين والايزونيازيد ترفع مستواه المصلي
- ☒ الريفا ومضادات الحموضة تنقص مستواه المصلي والفنيتوئين ينقص تصفية مانعات الحمل والكينيدين أي تزيد تاثيرها لذلك الفينوتئين خيار جيد لمنع الحمل عكس الكاربامازبين.

الكاربامازبين

- ☒ **أليته**: حصر اقنية الصوديوم.
- ☒ من ادوية **الخط الأول** لعالج الاختلاجات الجزئية البسيطة والمعقدة والنوب المقوية الرمعية المعممة GTCS **ومضاد استطباب** بالنوب الرمعية ونوب الغياب.
- ☒ استقلابه كبدي.
- ☒ المستوى المصلي 6-12 مغ/ل.
- ☒ الجرعة العلاجية 20-30 مغ/كغ الجرعة الكلية 600-1200 مغ/ يوم.
- ☒ تأثيراته الجانبية متعلقة بالجرعة وتشمل: رنح -دوخة -دوار -شفع -تشوش رؤية

- ☒ واستعمال الأدوية ذات التحرر المديد قد يقلل من هذه التأثيرات
- ☒ ينقص الصوديوم بحبسه الماء وإذا لم يستجب على تحديد السوائل فيجب تغيير الدواء لأنه حابس للماء.
- ☒ التأثير الجانبي الخطير هو **تثبيط النقي مع فقر دم لا مصنع** لكنه نادر جدا
- ☒ كونه محرض لانزيمات الكبد وبالتالي يزيد تصفية بعض الأدوية أي ينقص من تاثيرها وهي: ثيوفللين -مانعات الحمل -الوارفارين –الهالوبيريدو

☒ الأدوية التي تثبط الاستقلاب الكبدي تزيد من مستواه المصلي مما يوصله الى المستوى السمي و الأدوية هي: اريترومايسين-ايزونيازيد -بروبيكسيفين- دلتيازم -فيرابراميل -سيميتدين

مريض صرع يأخذ الكاربامازبين اذا أُصيب بانتان لا يجب أن يأخذ الاريترومايسين.

الفينوباربيتال

☒ **آليته**: مثل الدوائيين السابقين من خلال حصر اقنية الصوديو

☒ الجرعة 3-5 مغ /كغ الجرعة الكلية 90-200 مغ/يوم

☒ شائع لاختلاجات الولدان والحالة الصرعية

☒ استقلاب كبدي 75 ٪ وكلوي 25٪

☒ التأثير الجانبي:

- التركين عند البالغين وفرط الحركة عند الأطفال
- الاستعمال المزمن قد يحدث مشاكل في الأنسجة الضامة مثل تقفع دوبيتران الكتف المتجمدة آلام معممة وهذا يستدعي ايقافه ولكن ليس من السهل سحبه

☒ الفالبروات تثبط استقلابه بشكل مثير للاهتمام.

ملاحظات:

☒ لم يعد يوصف الفينوباربيتال حديثا (أغلب المرضى الذين يأخذون فينوباربيتال يأخذونه منذ ١٥ أو ٢٠ سنة)

☒ الفينوباربيتال يستخدم عند الاطفال المصابين بالتهاب الكبد A[2]

فالبروئيك أسيد

☒ **له عدة آليات**: حصر اقنية الصوديوم وتعزيز الناقل العصبي الغابا **GABA** عبر تثبيط غابا ترانس اميناز.

☒ من **ادوية الخط الأول** لعلاج الصرع المعمم البدئي بما في ذلك الصرع الرمعي العضلي عند اليفعان ونوب الغياب، فعال في 80 ٪من هاتين الحالتين لكنه اقل فعالية من كاربامازبين في علاج النوب الجزئية المعقدة.

☒ استقلابه كبدي بشكل رئيسي.

☒ مستواه المصلي 50-100 مغ/ل.

☒ الجرعة عالوزن 30-60 مغ / كغ.

☒ الجرعة الكلية 1000-3000 مغ / يوم.

☒ تأثيرات جانبية: خبل -غثيان -اقياء -اضطرابات هضمية -رجفان زيادة وزن - فقدان اشعار مؤقت

[2] ما بتتذكروا ليش؟؟☺ مرت معنا بالأطفال لأن الفينوباربيتال يحرّض على الاقتران الكبدي للبيليروبين مع حمض الغلوكورونيك وبالتالي يخفف من اليرقان.

☒ تاثيرات جانبية خطيرة: سمية كبدية قاتلة خاصة عند الأطفال اقل من سنتين -التهاب بنكرياس 1/3000 -الشوك الشقوق عند الأجنة بنسبة 2٪

☒ لذلك هو خيار سيئ في سن الانجاب وعند البدينين.

☒ ذكرت حالات حدوث مبيض متعدد الكيسات الذي يحدث عند النساء قبل عمر 40 سنة

الايتوسكيميد

اليته: حصر اقنية الكالسيوم

فعال فقط في نوب الغياب

يمكن اضافته لعلاج الاختلاجات المعممة عند البالغين إذا لم يكن الفالبورات كافيا

تداخلاته الدوائية قليلة

أدوية الجيل الثاني

فليبامات Flebamate

☒ **اليته**: حصر اقنية الصوديوم والبوتاسيوم ويعمل على مستقبلات الغلوتامات

☒ موافق عليه لعالج الاختلاجات الجزئية ومتلازمة لينوكس غاستوت LG

EXTRA

- متلازمة لينوكس غاستوLGS: هي حالة صرع بدئية عند الأطفال وتظهر غالبا عند الفئة العمرية من سنتين الى ست سنوات.
- تتمثل بثالوث عرضي:

A- نوبات صرع متعددة الأنواع متكررة

B- نمط غير طبيعي من موجات الدماغ تكون عبارة عن نشاط موجي بطيء التردد أقل من 2.5 هيرتز

C- الضعف الادراكي حيث يتراوح الاعتلال العقلي في هذه الحالة من معتدل الى شديد

غابابانتين Gabapentin

☒ مرخص كعلاج اضافي للنوب الجزئية مع او بدون تعمم ثانوي عند البالغين و النوب الجزئية عند الأطفال بين 3 – 12 سنة

☒ فعال كعالج وحيد بجرعة فوق 1800 مغ/ يوم

Tiagabine

- يزيد محتوى الدماغ من الغابا GABA
- قد يسيء لنوب الغياب والرمع العضلي

بريغابالين PREGABALINE

- علاج مساعد للنوب الجزئية عند البالغين.

Lamotrigine

- دواء واسع الطيف تحمله جيد ويستعمل في الاختلاجات الجزئية و LGS , GTCS
- 90 ٪من استقلابه كبدي
- مستواه المصلي 4 – 20 مغ/ل
- قد يسيء للرمع العضلي في بعض الحالات ورغم ذلك اظهر فعاليته في عالج JME
- التأثيرات الجانبية الشائعة المتعلقة بالجرعة رجفان خفيف -صداع -ارق -قد يحدث طفح متلازمة ستيفن جونسون انحلال بشروي سمي.
- خطورة هذه الأعراض تكون اعلى عند الأطفال الاصغر من 16 سنة وعند مشاركته مع فالبروات الصوديوم وتقل نسبة الخطورة عند الإدخال البطيء
- التفاعلات التحسسية تشمل قصور كبدي وقصور كلوي والتهاب المفاصل وDIC
- لا يؤثر على استقلاب الأدوية ولكن باقي الأدوية تؤثر عليه بالأخص الفالبروات
- نصف عمره 24 ال 48 ساعة ولكن محرضات الأنزيمات الكبدية مثل كاربامازبين تنقص نصف عمره حتى 12 ساعة كذلك مانعات الحمل، و تزداد تصفيته خلال الحمل فيؤدي لحدوث النوب لذلك يجب مراقبة المستوى المصلي خلال الحمل

أفضل مشاركة بين أدوية الصرع هي للاموتروجين مع فالبروات الصوديوم

أسوأ مشاركة بين الفينتوئين والفينوباربيتال كذلك بين الفينوتوئين والكاربامازبين.

كل الادوية نزيد جرعتها بعد يومين أو ثلاثة أيام من أخذها إلا اللاموتروجين نزيد جرعته كل 15 يوم لأن إعطائه السريع يحدث تحسس دوائي ومتلازمة ستيفن جونسون.

Topiramate

- رُخّص كعلاج وحيد عند البالغين والأطفال بعمر 2-16 سنة للصرع الجزئي او المعمم البدئي او LGS.
- يفرغ 60 ٪منه في البول دون تغير.
- مستواه المصلي 4-10 مغ/ل.

- ☒ تأثيراته الجانبية: نعاس -شواش -حس تعب -نقص وزن -بطاءة فكرية -تلعثم كلام –دوخة.
- ☒ التأثيرات الأخطر: حصيات كلوية -زرق مفتوح الزاوية -نقص تعرق عند الأطفال.

Oxcarbazepine

- ☒ آلية عمله مشابهة للكاربامازبين حابس للماء فينقص الصوديوم
- ☒ غير مفيد للصرع المعمم، يسيء للرمع العضلي والغياب
- ☒ لا يتداخل مع الوارفارين

Levetiracetam (كيبرا)

- ☒ فعال كعلاج وحيد يستعمل في الحالة الصرعية
- ☒ يفرغ في البول دون تغير ويجب تعديل الجرعة في القصور الكلوي
- ☒ التأثيرات غير الشائعة: اضطراب سلوكي
- ☒ لا توجد تداخلات دوائية مهمة.

أدوية الصرع عند النساء

- ❖ الأدوية المحرضة والمثبطة لأنزيمات الكبد تؤثر على تصفية العديد من المواد مثل مانعات الحمل والهرمونات الستيروئيدية والفيتامينات مما يؤدي الى تغيرات في الطمث والإباضة.
- ❖ زيادة استقلاب فيتامين د يزيد خطر حدوث تلين العظام لذلك يجب اعطاء الكالسيوم مع فيتامين د خاصة عند استعمال الأدوية المحرضة لإنزيمات الكبد.
- ❖ كل الأدوية القديمة تحدث اضطراب بسيط عند الأجنة وهي متلازمة مضادات الاختلاجات عند الجنين anticonvulsant Fental syr ويحدث تشوهات قحفية وجهية وتشوهات في الأصابع
- ❖ اضطرابات الأنبوب العصبي تحدث بنسبة 0.5 ٪مع CBZ و1 ٪مع VBA **وهذه النسبة نفسها عند الذين لا يأخذون دواء صرع تقريبا**
- ❖ لذلك يجب تجنب الفالبروات ما امكن عند النساء في سن الانجاب
- ❖ ذكر حدوث انشقاق شفة-شراع الحنك مع اللاموتريجين.

اختيار الدواء المناسب

حالة سريرية:

- ❖ مريض 42 سنة حدث لديه نوبتان جزئية معقدة، لديه HTN خفيف وارتفاع كوليسترول ومعالج بالمدرات والستاتينات، وطبيبه قلق من الناحية القلبية لأن وزنه زائد.

- ما هو الدواء المختار؟

❖ اختيار دواء من الجيل القديم المحرض للكبد غير حكيم لوجود امراض مرافقة
❖ لا نستطيع اعطاءه اوكسي كاربامازبين مع المدرات لأن ذلك يعرضه لخطر نقص الصوديوم
❖ يجب استبعاد الأدوية التي تزيد الوزن مثل بريغابالين وغابابنتين وفالبروات وكاربامازبين
❖ لذلك الأدوية التي يمكن ان نختار منها هي لاموتريجين -توبيرامات -ليفيتيراسيتام.

عند المرضى السكرين يفضل استخدام بريغابالين وغابابنتين.

التداخلات الدوائية

❖ نظام السيتوكروم P450 يشمل سلسلة من الأنزيمات المؤكسدة والتي تحوي على مجموعة هيم في مركزها الفعال
❖ اشيع انزيمات P450 التي تشترك في التداخلات الدوائية ل AEDs
☜ CYP3 A4 CYP2 E1 CYP2 D6 CYP2C19 CYP2 C9 CYP1 A2
❖ النظائر الأنزيمية A4 2C19 2C9 1A23 تتأثر بالتعرض للبريميدون وفينوباربيتال والفنيتوئين وكاربامازبين بعملية تدعى التحريض (induction) والتي تؤدي لزيادة التصفية لكل العناصر التي تستعمل هذا السبيل.
❖ الكاربامازبين يحرض على استقلاب نفسه، فبعد فترة من التعرض الكبدي له يتحرض الأنزيم A43 فيزيد تصفيته لذلك المستويات المصلية في الأيام الأولى اعلى منها بعد عدة اسابيع
❖ الية التحريض الأنزيمي تمتد ايام لأسابيع لكي تؤثر اما التثبيط الأنزيمي فيحدث بشكل فوري
❖ مثال: تداخل بين CBZ (ركيزة A43) والأريتروميسين الذي يثبط A43 فتنخفض تصفية CBZ مباشرة فيرتفع تركزه في المصل بشكل ملحوظ مع حدوث سمية
❖ نظام transferases glucorinyl Uridine (UGTs) مسؤول عن تصفية اللاموتريجين
- PHB PHT CBZ تحرض هذه الأنزيمات لذلك المريض يحتاج جرعة اكبر من اللاموتريجين للوصول لنفس المستويات عند مريض لا يتناولها
❖ VPA يثبط UGTs فيزداد اللاموتريجين مباشرة لذلك يجب تخفيض جرعة لاموتريجين للنصف مباشرة من اعطاء ال VPA

الارتباط مع بروتينات المصل

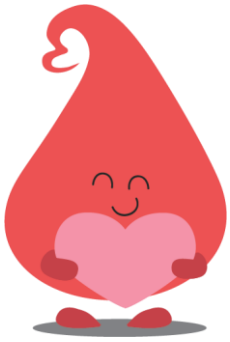
- بعض AEDs ترتبط بشكل شديد مع بروتينات المصل ، و الجزء المرتبط غير فعال لأنه لا يعبر الحاجز الوعائي الدماغي BBB.

❖ حدوث تداخل دوائي يزيح الجزء المرتبط مع البروتين من ارتباطه هذا فترتفع فورا مستويات الجزء الفعال الجزء الحر
❖ اشيع مثال على ذلك: ازاحة PHT من ارتباطه مع البروتين من قبل VPA مما يؤدي لحدوث اعراض انسمام بالفنيتوئين مع مستويات مصلية طبيعية ومع الوقت يصبح الجزء الحر متاح للاستقلاب وينخفض باتجاه المستوى القاعدي.

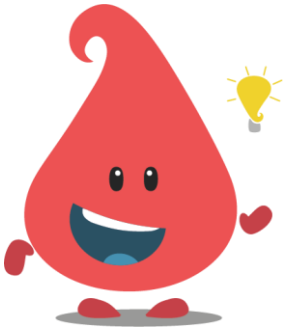
- عند مشاركة PHT , PHB مع CBZ تكون التداخلات الدوائية معقدة و مختلفة و لذلك يجب ان تتابع المستويات المصلية بشكل دقيق.
- العديد من AEDs تحرض استقلاب الأستروجين والبروجسترون.
- التوبيرامات لا يؤثر على مانعات الحمل بجرعة اقل من 200 مع ولا يبدو انه يؤثر على البروجسترون.
- عصير الكريفون يثبط A4 CYP3 فترفع مستوى CBZ.
- الفينوتوئين المرتبط غير فعال لأنه لا يعبر الحاجز الدماغي لكن عندما يأخذ مريض فالبروات الصوديوم (ديباكين) تزيح الفينوتوئين عن البروتين المرتبط به فيعبر الحاجز الدماغي وتحدث السمية.

إلى هنا نكون قد وصلنا إلى ختام رحلتنا هذه، يتمنى فريق المداواة السريرية أن يكون قد وفق في تسهيل المعلومة وتبسيطها، وإيصالها بأفضل صورة.

عبد الغني نجار

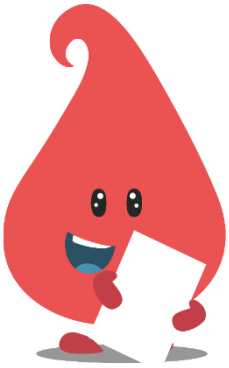


كنانة طواشي



ضحى بارودي

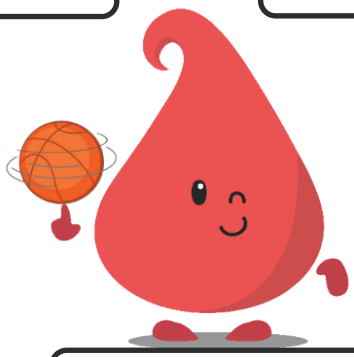
عبد الكريم الجاجة



يمان القوس

أناغيم خليف

تسنيم رجب



خالد الديري