

جلسه دهم فارماکولوژی

صرع

ویژه آزمون دکتری تخصصی سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱

به روزرسانی شده منطبق بر

آزمون دکتری تخصصی سال ۱۳۹۹

گروه آموزشی دکتر جاویدی

هرگونه کپی، برداشت، و استفاده گروهی یا بدون پرداخت هزینه شرعا حرام است.

مطالبی که در این جلسه با آن آشنا می شوید:

لطفا تاریخ های هر دور مطالعه خود را در جدول زیر وارد کنید

دور اول	دور دوم	دور سوم	دور چهارم





۱. مکانیسم عمل داروی ضد صرع لاموتریزین در غشای عصبی کدام است؟

الف) انسداد کانال سدیمی ب) باز کردن کانال سدیمی ج) انسداد کانال کلر د) انسداد کانال پتاسیم

۲. کدام یک از داروهای ضد صرع، آنزیم های کبدی متابولیزه کننده سایر داروها را مهار می کند؟

الف) کاربامازپین ب) والپروئیک اسید ج) فنی توئین د) دیازپام

۳. کدام یک از داروهای زیر در کنترل تشنجات غالب بی اثر است؟

الف) اتوسوکسماید ب) کلونازپام ج) والپروات د) فنی توئین

۴. تمام داروهای زیر در درمان تشنج پارشیال مفید هستند بجز:

الف) اتوسوکسماید ب) لاموتریزین ج) فنی توئین د) هیچکدام

۵. کودک ۶ ساله ای به نزد پزشک آورده شده است. پدر طفل اظهار می دارد که در ماه گذشته کودک چندین بار

برای لحظاتی و به طور ناگهانی به سویی خیره شده و هر چند دقیقه یک بار دچار پرش پلک می شود. به نظر

می رسد که در این مواقع هوشیاری خود را از دست می دهد. مناسب ترین دارو که دارای حداقل عوارض از

نظر Sedation و Tolerance باشد کدام است؟

الف) کلونازپام ب) دیازپام ج) اتوسوکسماید د) فنوباریتال

۶. بیماری با سابقه صرع و با عارضه هیپرتروفی لثه به پزشک مراجعه می کند. علت بروز این عارضه مصرف

طولانی مدت کدام یک از داروهای زیر است؟

الف) اتوسوکسماید ب) فنوباریتال ج) فنی توئین د) کاربامازپین

مثل همیشه درس را با تعریف و معرفی چند اصطلاح کاربردی شروع میکنیم



تشنج Seizure

نتیجه ی تخلیه همزمان و غیر طبیعی تعداد زیادی نورون در مغز است. که بعلت عفونت (مننژیت)، وارد شدن ضربه به سر، بیماری های نورولوژیک ارثی به وجود می آید.

صرع Epilepsy

یک بیماری مزمن که با حملات مداوم تشنج بدون هیچ تحریک قبلی همراه باشد. از لحاظ اپیدمیولوژی ۵/۱ تا ۱ درصد جمعیت دنیا را در بر می گیرد. و از بین بیماریهای CNS بعد از سکته مغزی دومین بیماری شایع است. داروهای موجود، بیماری ۸۰ درصد بیماران را کنترل می کند و ۲۰ درصد باقی مانده را خیر.

تفاوت تشنج و صرع: تشنج یک حمله ی تک تخلیه الکتریکی نورون است و به محرک نیاز دارد. صرع به صورت مداوم است و محرک ندارد.

اصطلاحات با کاربرد بالا برای یادگیری	
تشنج	دوره ی گذرا از اختلال عملکرد مغزی که از تخلیه غیرطبیعی نورون های مغزی ناشی می شود.
تشنج نسبی، ساده	هوشیاری حفظ می شود؛ به اشکال مختلفی شامل پرشهای تشنجی، گزگز، علائم روانی (تغییر در ادراک حسی، توهم، هذیان، تغییرات عاطفی) و اختلال عملکرد اتونومیک تظاهر می یابد.
تشنج نسبی، پیچیده	اختلال هوشیاری که قبل، هم زمان یا پس از آن علائم روانی رخ می دهد.
تشنج تونیک - کلونیک، عمومی	مرحله ی تونیک (کمتر از ۱ دقیقه) شامل از بین رفتن ناگهانی هوشیاری، سفتی عضلانی و ایست تنفسی است؛ مرحله ی کلونیک (۲ تا ۳ دقیقه) شامل پرش عضلات بدن، گاز گرفتن لب یا زبان و ا بی اختیاری ادرار و مدفوع است؛ در گذشته به این نوع صرع، صرع بزرگ (گراندمال) می گفتند.
تشنج غایب، عمومی	اختلال هوشیاری (اغلب شروع ناگهانی و کوتاه)، گاهی با اتوماتیسم، از بین رفتن تون حالت ایستاده بدن یا شب ادراری همراه است؛ در کودکی آغاز می شود (در گذشته صرع کوچک نامیده میشد) و معمولاً تا ۲۰ سالگی از بین می رود.
تشنج میوکلونیک	پرشهای عضلانی میوکلونیک منفرد یا متعدد.
تشنج پایدار	یک سری از تشنجهای (معمولاً تونیک - کلونیک) بدون بازگشت هوشیاری در بین حملات؛ یک حالت اورژانس تهدید کننده حیات است.

Convulsion: نوع خاصی از تشنج که با تکان های شدید بدن و درگیری مراکز حرکتی مغز همراه است.

برحسب اینکه کدام نقطه از مغز درگیر حمله صرع شود، علائم متفاوتی دیده می شود.

اگر تخلیه الکتریکی در کورتکس اتفاق افتد ◀ علائم به صورت Convulsion

اگر ناحیه هیپوتالاموس را درگیر کند ◀ علائم به صورت اتونوم ، مانند تعریق ، تپش قلب و

اگر نواحی Reticular formation در ساقه مغز را درگیر کند ◀ کاهش هوشیاری و فرد پس از حمله چیزی را به خاطر نمی آورد.

اگر ناحیه ی اکسیپیتال دچار حمله شود ◀ علائم به صورت اختلال در درک بینایی و دیدن نقاط نورانی به صورت فلاش

انواع تشنج

۱. ناقص partial ◀ قسمتی از مغز درگیر میشود ۲. عمومی Generalized ◀ تمام مغز درگیر می شود

تشنج ناقص Partial Seizure

نوع تشنج	ناحیه دیگر	علائم
ساده (simple)	بخش هایی از مغز غیر از تشنج به صورت Reticular formation	تشنج به صورت Convulsion یا علائم اتونوم
پیچیده (Complex)	بخشهایی از مغز شامل Reticular formation	عدم هوشیاری و حافظه حین حمله
صرع (Psychomotor)	لوب تمپورال یا گیجگاهی	انجام حرکات تکراری مانند: شانه زدن موها، راه رفتن، بالا انداختن شانه،... این نوع صرع با جنون اشتباه گرفته می شود.
مننژه	بیشتر نواحی مغز	از ناقص به تشنج عمومی تبدیل می شود

تشنج عمومی Generalized

نوع تشنج	علائم
بزرگ (Grand mal) یا Tonic-Clonic	تشنج بدون درد ، حرکات شدید و عدم تعادل
کوچک (Petit mal) یا صرع غایب (Seizure Absence)	بیشتر در کودکان، به شکل مکث کوتاه (۱۵ تا ۳۰ ثانیه)، به یک نقطه خیره می شود، همراه پلک زدن و حرکات ظریف در اطراف دهان
Tonic	انقباض شدید و به یکباره بخشی از عضلات
Atonic	تونسیتة عضلات از بین می رود و بدن شل می شود.
Myoclonic , Clonic	تکانهای همراه انقباضات شدید
اسپاسم نوزادان	لرزش اندام نوزاد به مدت چند ثانیه

در رابطه با تشنج با پدیده ای به نام Status epilepticus مواجهیم ◀ یعنی حملات مداوم تشنج که بیش از ۳۰ min طول بکشد و پدیده ای کامل اورژانسی است که باید خیلی سریع به وضعیت بیمار رسیدگی شود.

۱- استفاده از ترکیب تشنج زای Pentylenetetrazole

اثر خود را بر روی گیرنده گابا اعمال می کند و برای بررسی صرع غایب مفید است.

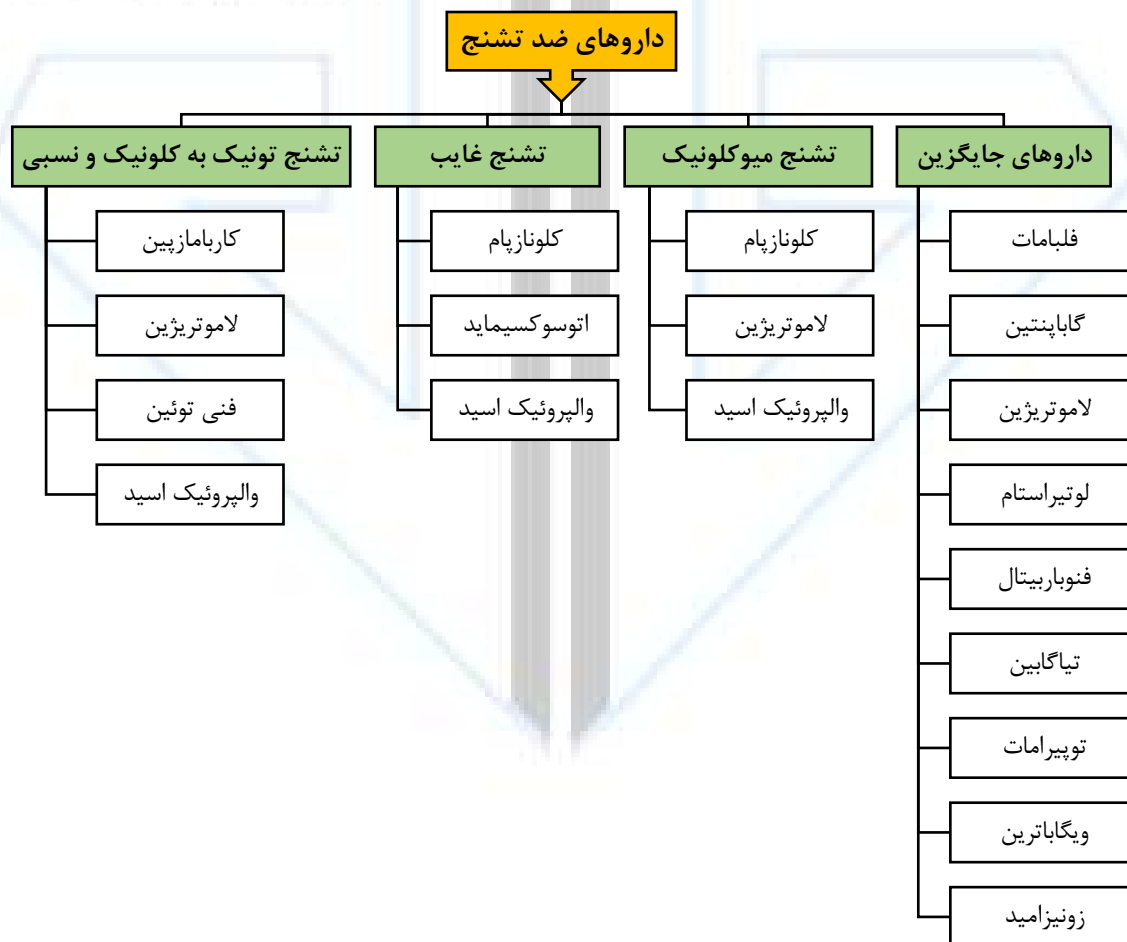
۲. استفاده از موش های جهش یافته یا Transgenic

۳. از ترکیبات آلومینیوم اکساید، نمک های کبالت و پنی سیلین به صورت تزریق موضعی یا patch پوستی برای بروز صرع در ناحیه ی جمجمه استفاده می کنیم. که این مدل بیشتر برای بررسی صرع focal یا partial است.

۴. تجویز Pilocarpine (یک ترکیب کولینرژیک) یا kinate (آگونیست گیرنده گلوتمات)

۵. مدل (Maximal Electroshock) MES

۶. Kindling یا شعله ور شدن:



غالبا این داروها در ۳ گروه مهم قرار می گیرند:

۱. سبب افزایش عمل GABA به عنوان نوروترانسمیتر مهاری

باربیتورات ها، بنزودیازپین ها، مشتقات گابا (ویگابترین، گاباپنتین و تیاگابین)

۲. مهار و توقف عملکرد کانال سدیمی وابسته به ولتاژ

فنی توئین، کاربامازپین، زونیزامید، لاموتریژین

۳. بلوک کانال های کلسیمی

اتوسوکسیماید، والپروئیک اسید، گاباپنتین و پره گابالین

۴. افزایش نفوذپذیری به پتاسیم

والپروئیک اسید

داروهای مؤثر بر ناحیه پیش سیناپسی	
Phenytoin, Carbamazepine, Lacosamide, lamotrigine, Valproate	مهار کانال سدیمی وابسته به ولتاژ
Ethosuximide, Lamotrigine, Gabapentin, Pregabalin	مهار کانال کلسیمی نوع T , N
Retigabine	تحریک کانال پتاسیمی
Levetiracetam	جلوگیری از تجمع نوروترانسمیتر در وزیکول با تأثیر روی پروتئین (SV(۲۴) وزیکولی
داروهای مؤثر بر ناحیه ی پس سیناپسی	
Phenobarbital, Topiramate, Lamotrigine	مهار گیرنده ی AMPA
Felbamate	مهار NMDA

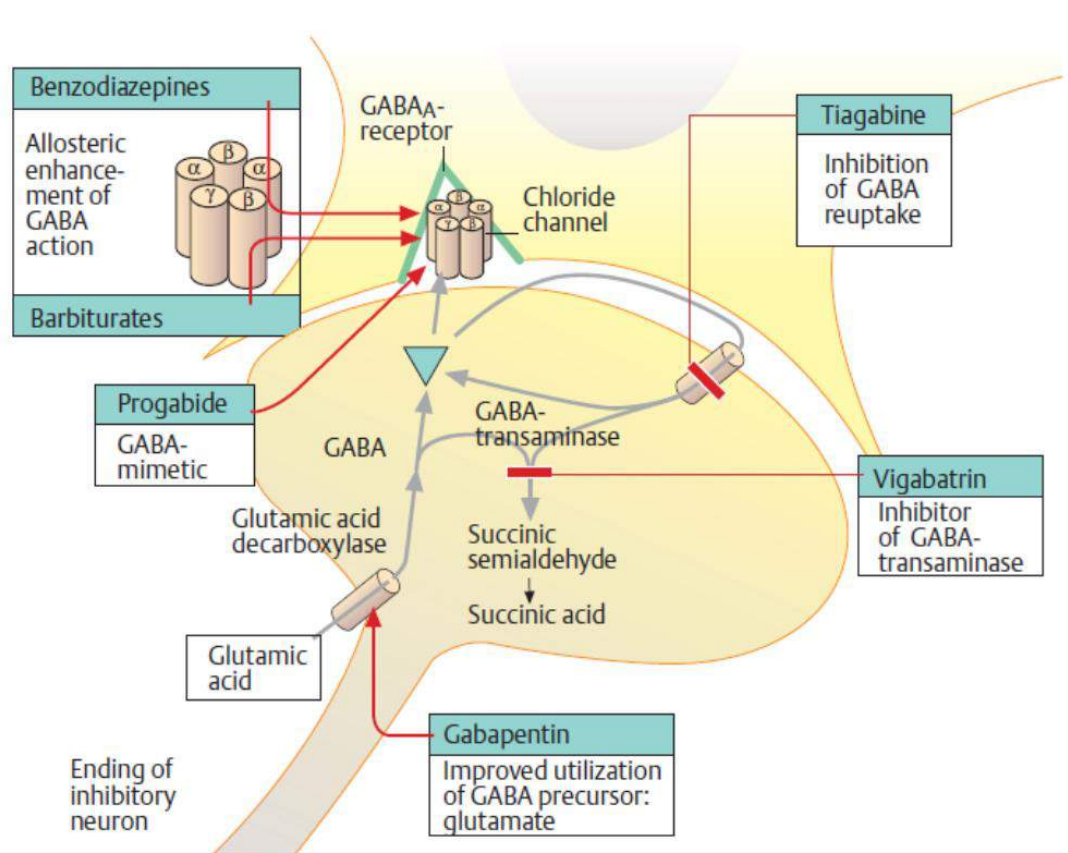
خاتمه ی اثر گابا در این جا از ۲ مسیر خواهد بود :

۱. از طریق ترانسپورتهایی مثل GABA Transporter که گابارا یا (۱) به داخل سلول های (گلیا) که در کنار نورون های اصلی و در تمام نورون ها وجود دارند و یا (۲) نورون های presynaptic هدایت می کنند.

۲. از طریق آنزیم تخریب کننده ی آن به نام GABA Transaminase

حالا گابا می تواند بر روی $GABA_A$ آیونوتروپیک و یا $GABA_B$ متابوتروپیک اثر داشته باشد.

با توجه به این که گابا و داروهای تقویت کننده ی اثر آن تنها از گسترش حمله جلوگیری می کنند، اما داروهای مهار کننده ی گلوتامات صرع را از نطفه خفه می کنند !! ارزش گروه دوم خیلی بیشتر است.



داروهای مؤثر بر ناحیه ی پیش سیناپسی		
Tiagabine	مهار (۱) GABA Transporter	
Vigabatrine	مهار آنزیم GABA Transaminase	
داروهای مؤثر بر ناحیه ی پس سیناپسی		
Bar biturates, Benzodiazepines	تشدید عمل گیرنده های مهاری: (GABA _A)	
هنوز دارویی شناخته نشده است	تشدید عمل گیرنده های مهاری: GABA(B)	

در این گروه داروهای مؤثر بر GABA_A مدت زمان باز ماندن کانال (Cl) رسپتور افزایش می یابد.

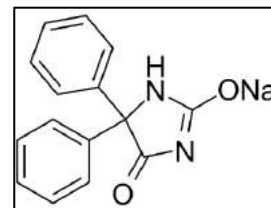
یکی از مکانیزم های مهم دیگر تأثیر داروهای Block کننده ی کانال Na وابسته به ولتاژ است:

Phenytoin - Carbamazepine - Lamotrigine - Lacosamide - Valproate - Topiramate - Zonisamide

این که چرا کانال Na^+ را می توان مهار کرد و مشکل خاصی برای مغز و کل بدن ایجاد نمی شود اما این کار را در مورد گیرنده های گلوتاماتی نمی توان انجام داد چرا که کل مغز از کار می افتد با این مکانیزم use or state dependent کانال Na^+ وابسته به ولتاژ پاسخ داده می شود:

کانال سدیمی در ۳ وضعیت ۱. Rest ۲. Open ۳. Inactive مشاهده می شوند (درس جلسه قبل)

۱. فنی توئین



ساختار شیمیایی: جز دسته ی هیدانتوئین هاست و در گذشته به آن دی فنیل هیدانتوئین می گفتند.

مکانیسم اثر: مهم ترین اثر آن مهار کانال سدیمی وابسته به ولتاژ است

البته اثرات دیگری بر روی انتقال یون های Ca^{+2} , K^{+2} ، تأثیر بر پتانسیل غشاء، غلظت آمینو اسید، ناقل های عصبی مثل GABA- گلوتامات -استیل کولین و نوراپی نفرین دارد.

تغییرات در میزان پتاسیم و کلسیم غشاء باعث تغییر در تحریک پذیری غشاء و مهار کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ در پایانه های عصبی در آزاد سازی نوروترانسمیترها (یشتتر گلوتامات) مؤثر است.

هم چنین افزایش آزادسازی گابا هم به این دارو نسبت داده شده است نقش احتمالی دیگر آن فسفوریلاسیون پروتئین های درون سلولی مثل (Calmodulin - Activated kinases) می باشد.

این دارو روی مدل Maximal Electroshock (MES) خوب اثر می گذارد اما اثر چشمگیری روی مدل pentylenetetrazole (PTZ) ندارد. پس در انسان هم روی صرع Absence اثری ندارد و حتی بدتر می کند اما اثر خوبی روی صرع Generalized partial (از نوع Tonic - clonic) دارد.

فارماکوکینتیک دارو:

۱. این دارو ۹۰ - ۸۰٪ اتصال به پروتئین های پلاسما دارد (بخصوص آلبومین) و در نتیجه این سبب رقابت با داروهایی با همین قابلیت می شود و در نتیجه میزان داروی آزاد افزایش می یابد که در این صورت می تواند اثرات مخرب و سمی ناخواسته از خود بر جای گذارد. از یک dose معین به بالا اثرات tonic آن ایجاد می شود. این رقابت با داروهایی مثل Valproate و سالیسیلات ایجاد خواهد شد.

۲. متابولیسم این دارو توسط cytp450 در کبد است (و از بدن به صورت ترکیبات گلوکورونید و از طریق ادرار خارج می شود). اگر داروهای دیگری هم که با این سیستم متابولیزه می شوند توسط شخص مصرف می شوند غلظت دارو در بدن از این طریق خیلی کم یا خیلی زیاد شود.

یعنی فنی توئین عملکرد این سایتوکروم و آنزیم های کبدی را القاء می کند و متابولیسم خود و دیگر داروها را افزایش می دهد. داروهایی مثل anti - coagulants مانند varfarina یا استروئیدها یا قرص های ضد بارداری خوراکی که اگر با فنی توئین مصرف شوند متابولیسم شان افزایش یافته و از بین می روند و امکان بارداری شخص وجود دارد.

۳. Saturation یا اشباع پذیری component هایی که متابولیزه را بر عهده دارند و حالا که دوز از حدی تجاوز می کند این واحدها اشباع می شوند و در نتیجه نیمه عمر دارو افزایش می یابد. (این یعنی نیمه عمر دارو با توجه به دوز آن متفاوت است).

عوارض جانبی در دوز سمی:

Vertigo (سر گیجه)

Ataxia (عدم تعادل حرکتی) headache (سردرد) نیستاگموس (عدم تمرکز چشم بر روی یک نقطه) که هم در مسمومیت دارویی با فنی توئین و هم در سکتة مغزی اتفاق می افتد.

اگر دوز خیلی افزایش یابد علائم depression مغز هم ظاهر می شود: گیجی و confusion و تا حدودی اختلال در فعالیت های فردی مثلا شخصی سوال را با آره یا نه می تونه جواب بدهد اما توضیح اضافی نمیتونه بده!! و حتی در دوزهای بالا زمانیکه اثر مهار خود را بر نورون های گابارژیک اعمال می کند اثر paradoxical داشته و باعث تشنج می شود.

دوبینی، تاری دید، گیجی، عدم تمرکز و آتاکسی عوارضی است که در صورت ایجاد احتیاج به تعدیل دوز است

عوارض جانبی در دوز درمانی:

Hyperplasia لثه یا همان تورم بافت لثه که با جراحی قابل درمان است.

افزایش میزان اندروژن ها در خانم ها Hirsutism (پر مویی) و کلفتی صدا (Coarsening)

اختلال در متابولیسم و جذب فولات و بروز آنمی مگالوبلاستیک و بروز اختلالات developmental در جنین. پس اگر مادر فولات مصرف نکند یا با فنی توئین و دیگر داروهای ضد صرع مصرف کند منجر به ناهنجاری جنینی می گردد.

Hypersensitivity

عوارض جانبی در دوران بارداری:

داروها در دوران بارداری در چند گروه دسته بندی می شوند:

گروه A , B : کاملاً بی خطرند.

گروه D : در حیوان بله اما در انسان اثرات تراتوژنیک ندارد.

گروه X و D: در هر دو اثرات تراتوژنیک دارد.

فنی توئین از داروهای دسته D است

Fetal Malformation: به واسطه تولید متابولیت های اپوکسیدی که قابلیت اتصال به DNA و فولات را دارند این عارضه را ایجاد می کند.

مثال: Cleft plate: کام شکاف دار یا همان شکاف در ناحیه ی کام و لب

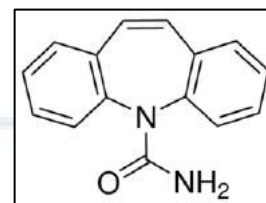
Neural tube defect: بروز اختلال در لوله ی عصبی جنینی

Digital Abnormalities & Crania facial: جمجه ی بزرگتر و صورت کوچکتر و انگشت ها و بند آخر deform است.

Fetal Hydantoin Syndrome: اختلال رشد جنین در رحم که باعث رشد کم جمجمه، اختلالات مغزی و... می شود. امروزه این عارضه را تنها به هیدانتوئین ها نسبت نداده و آن را (Fetal Antiepileptic syndrome) می خوانند زیرا بسیاری از داروهای ضد صرع این عارضه را دارند. اما نمیتوان به مادر باردار بیمار دار و نداد چرا که خود صرع باعث هیپوکسی جنین شده و خطراتی را دارد.

New Natal Bleeding •

۲. Carbamazepine



مکانیسم اثر آن: بلوک کننده کانال سدیمی و باز کردن کانال پتاسیمی

ساختار شیمیایی: از نظر ساختاری مشابه داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای است و در درمان افسردگی ۲

قطبی نیز اثر دارد.

اثرات مشابه به TCA که برای این دارو هم هست:

۱. آنتی کولینرژیک - آنتی هیستامین و آنتی آلفا آدرنرژیک

۲. ضد دردهای خیلی خوب بخصوص در دردهای نوروپاتیک (منشا عصبی) که به ضد درد معمولی جواب نمی دهند مثل نورالژی تری ژمینال

۳. در درمان برخی بیماری های وابسته به mood مثل Manic - Depressive disorder که یک بیماری ۲ قطبی است، هم کاربرد دارد.

این دارو هم مثل فنی توئین اثر خوبی روی مدل MES دارد و از نظر مکانیزم و کاربرد مشابه فنی توئین است (در درمان صرع ناقص و صرع عمومی tonic - clonic) خصوصا در درمان complex partial seizure که از نوع psychomotor است خیلی موثر است.

مکانیسم اثر: دقیقا مشابه فنی توئین است.

فارماکوکینتیک

۱. حجم ظاهری توزی ۱ lit / kg که نسبتا بالاست.

۲. دار و عملکرد Auto induction دارد. یعنی القای آنزیم های متابولیزه کننده ی خود را انجام می دهد. پس هفته های اول صرف تنظیم و تعدیل دوز می شود. به طور مثال اگر امروز تجویز کاربامازپین (روزی ۲ تا ۲۰۰ mg باشد) در حالت نرمال و هفته های بعد این میزان صفر می شود، چون متابولیسم خود را القا کرده است. نیمه عمر دارو در شروع مصرف ۳۶ ساعت اما پس از چند هفته به ۸-۱۲ ساعت کاهش می یابد. با توجه اینکه فنی توئین داروهای استروئیدی ضد بارداری خوراکی - وارفارین و کورتون ها همگی با همین متابولیسم اند پس روی اینها هم موثر است.

عوارض جانبی

بر خلاف فنی توئین که اثر sedation (خواب آلودگی) ندارد. این دارو مانند باربیتورات ها بوده و حتی در دوزهای درمانی هم اثر خواب آلودگی را دارد.

گیجی (Dizziness)، دوبینی (Diplopia)، عدم تعادل حرکتی (Ataxia)

احتباس و مسمومیت با آب که در نتیجه منجر به کاهش غلظت سدیم (Hyponatremia) می شود

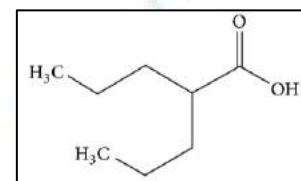
تضعیف مغز استخوان (Bone marrow depression) و متعاقب آن بروز نوتروپنی (کاهش تعداد نوتروفیل ها)

اختلالات دستگاه گوارشی و راش پوستی

در موارد بسیار نادر در برخی بیماران مسن مبتلا به نورالژی تری ژمینال ، کاربامازپین باعث عوارض کشنده ی کم خونی آپلاستیک و آگرانولوسیتوز شده است.

۳. Valproate

ساختار شیمیایی:



از نظر ساختار شیمیایی بسیار ساده و معمولاً بصورت سدیم والپرووات یا والپروئیک اسید مصرف می شود.

مکانیسم اثر:

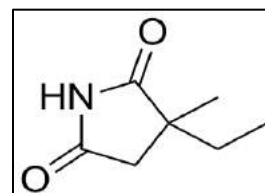
۱. سبب افزایش عمل سیستم گابارژیک می شود که هنوز دقیق شناخته نشده است اما مهمترین مکانیسم اثر این داروست.
 ۲. مهار آنزیم های غیر فعال کننده ی GABA مانند GABA Trans Aminase و GABA Transporter را انجام می دهد و همچنین باعث تسهیل عملکرد آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز می شود که این آنزیم مسئول ساخت GABA است.
 ۳. تا حدودی سبب Block کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ شده و ممکن است بلوک گیرنده های NMDA که واسطه های مسیره های متابولیک نیز هستند در ایجاد اثرات دارو نقش داشته باشد.
 - ✓ این دارو در درمان انواع صرع بسیار مفید است و کاربرد وسیعی دارد و عوارض کمی را از خود نشان داده است. در مدل های حیوانی هم روی تست MES و هم روی تست PTZ اثر خوبی نشان می دهد.
- پس بخصوص در افرادی که مبتلا به هر ۲ صرع Absence و Tonic - clonic هستند یک انتخاب درمانی بسیار مناسب است. والپروئیک اسید سبب مهار متابولیسم سایر داروها می شود و نهایتاً باعث افزایش غلظت سایر داروها می شود.

عوارض جانبی:

- مهمترین عارضه بروز Hepatotoxicity است که به صورت افزایش میزان SGOT خود را نشان می دهد و مصرف کنندگان وال پروات باید بطور مداوم تست های کبدی مخصوصا SGOT را انجام دهند.
- در ۱۰٪ افراد موها کم پشت شده و از حالت لخت به حالت فر متمایل می شوند.
- تراژونیسیته: مصرف آن در مادران باردار می تواند موجب بروز عوارض جنینی شود که معمولا در لوله عصبی بروز می کند و معمول ترین آن Spina bifida نام دارد. این عارضه به سبب اختلال در متابولیسم و جذب فولات ایجاد خواهد شد که منجر به بسته نشدن لوله ی عصبی می شود. در خیلی از مواقع شخص متوجه بیماری خود نمی شود مگر از طریق X-ray و CT Scan پی ببرد. در حالتی حاد از این بیماری نخاع بیرون زده و باعث بیماری Myelomeningocele می شود. همچنین گاهی در نوزادان سبب عقب افتادگی ذهنی هم می شود.

۴. Ethosuximide

ساختار شیمیایی



این دارو به دسته ی سوکسیمیدها تعلق دارد و جز داروهای دسته ی قدیم صرع است.

در مدل حیوانی بر روی MES اثر نداشته و فقط اثر خوبی بر روی مدل PTZ می گذارد پس داروی مناسبی بر روی صرع غایب می باشد.

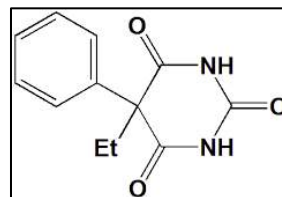
مکانیسم اثر:

مهار کانال های کلسیمی نوع که در بروز جریانات از تالاموس نقش مهمی را ایفا می کنند.

عوارض جانبی:

عوارض چندان مهمی ندارند فقط شامل: تهوع، بی اشتهایی، سستی، گیجی همچنین ممکن است دیگر انواع صرع بجز Absence را تشدید کند بخصوص نوع Tonic – clonic

۵. Phenobarbital



این داروها بیشتر به عنوان آرام بخش و خواب آور شناخته شده اند.

سوال: چرا Phenobarbital به عنوان یک داروی آرام بخش خوب است اما بنزودیازپین ها مثل دیازپام اینطور نیستند؟ چون Phenobarbital نه تنها سبب تقویت سیستم گابارژیک که تا حدودی سبب مهار سیستم گلوتاماترژیک هم می شود. بنزودیازپین ها یک داروی ضد تشنج خوب هم نیستند و تنها در یک شرایط خاص از آنها استفاده می شود.

کاربرد درمانی:

از نظر کاربرد و درمان تشنج مانند فنی توئین است و بر روی صرع Tonic - clonic و partial اثر خوبی دارد اما بر روی Absence اثری ندارد. از لحاظ طیف اثر هم مثل فنی توئین است ولی عوارض آن خیلی بیشتر می باشد: CNS depression. خواب آلودگی، کما و... که بخاطر همین عوارض امروزه کاربرد آنچنانی ندارد.

فارماکوکینتیک:

جذب خوبی دارد و ۵۰٪ از دارو به پروتئین پلاسما باند می شود.

القا کننده و inducer بسیار قوی برای cyt p450 و در نتیجه منجر به القای متابولیسم خود و داروهایی نظیر داروهای ضد بارداری خوراکی، وارفارین، TCA (Tricyclic Anti depressant)

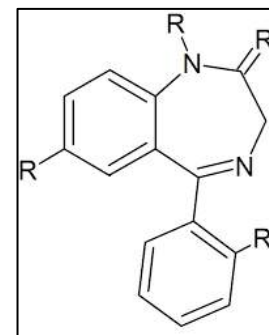
عوارض جانبی

Sedation بسیار قوی که حتی در دوزهای پایین درمان هم دیده می شود. تاثیر روی متابولیسم و جذب فولات و در نهایت بروز آنمی مگالوبلاستیک نرم شدن استخوان Hypersensitivity در بیماران پورفیریا (اختلال در سنتز هم و تجمع متابولیت پورفیرین در بدن) سبب عوارض عصبی، پوستی و... شده و منع مصرف دارد. در overdose بسیار خطرناک بوده و باعث depression تنفسی و سیستم قلبی - عروقی و در نهایت کما و مرگ می شود. در گذشته برای پایین آوردن تب کودکان از یک دوز فنوباربیتال استفاده می شد تا مانع از تشنج ناشی از تب شود. در این حد استفاده و برای ۱ تا ۲ بار مشکلی ندارد اما مصرف زیاد آن در کودکان اختلال رفتاری ایجاد می کند و سبب افزایش فعالیت در بچه خواهد شد. امروزه بجای این مورد از بنزودیازپین (دiazepam) با عوارض کمتر استفاده می کنند.

۶. Benzodiazepines

دسته ی بنزودیازپین ها آگونیست گیرنده ی GABA_A می باشند. البته خود دیازپام داروی ضد تشنج روتین نیست و فقط در مورد status epilepticus (حمله ی حاد بیش از ۳۰ دقیقه) آن هم بصورت IV یا رکتال استفاده می شود.

عموما این حمله خیلی معمول نیست و گاهی در پی مسمومیت دارویی یا اختلال الکترولیتی بوجود می آید.



۲ ترکیب اختصاصی این خانواده برای seizure و ناراحتی عصبی در ارتباط با تشنج:

(۱) Clonazepam : در درمان صرع Absence (غایب) و میوکلونیک در کودکان استفاده می شود.

۲) Clobazame : در درمان صرع های partial (ناقص) و Generalized (عمومی) و در همه سنین بکار می رود. این دارو برای درمان نوع خاصی از صرع بنام Catamenial Epilepsy که مخصوص خانم هاست و به علت هم زمانی حمله صرع با دوره قاعدگی ایجاد می شود، هم کاربرد دارد. غلظت های خونی استرادیول و استروژن در تشدید صرع موثر هستند.

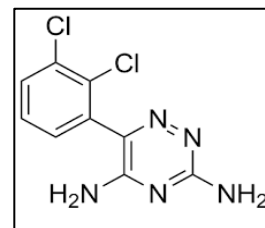
این ۲ ترکیب فوق هیچ کاربرد دیگری نداشته و فقط در درمان صرع و تشنج استفاده می شوند.

همچنین معمولاً بنزودیازپین ها را به تنهایی تجویز نمی کنند و اصولاً به همراه دیگر داروها مورد استفاده قرار می گیرند.

۷. لاموتریزین

مکانیسم: بلاک کانال سدیمی

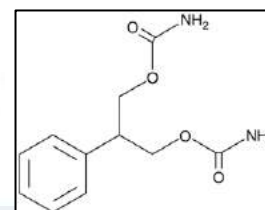
عوارض: بثورات جلدی و سندرم کشنده استیون-جانسون یا نکرولیز اپیدرمان (درماتیت)



۸. فلبامات

مکانیسم: تقویت سیستم گابا و بلاک کانال سدیمی

در صرع پایدار (استاتوس اپیلپتیکوس) فنوباریتال ها، لورازپام و دیازپام به صورت وریدی کاربرد دارد.



قطع مصرف داروی فنی توئین و والپروئیک اسید سبب تشدید تشنج می شود.

در انتها تمام مطالب مورد نیاز را به صورت جدول می آوریم تا مرور برای شما راحت تر شود.

داروهای ضد صرع	عوارض جانبی
بنزودیازپین ها	آرامبخشی، تحمل، وابستگی
کاربامازپین	دوبیتی، اختلال شناختی، خواب آلودگی، آتاکسی، وقوع نادر دیس کرازیهای خونی شدید و سندرم جانسون: القاء متابولیسم دارو کبدی؛ پتانسیل تراوژنیک
اتوسوکسیماید	دیسترس گوارشی، لتارژی، سردرد، تغییرات رفتاری
فلبامات	آنمی آپلاستیک، نارسایی کبد
گاباپنتین	سرگیجه، آرامبخشی، آتاکسی، نیستاگموس (حرکات غیر ارادی و ریتمیک چشم)، بر متابولیسم داروها تأثیری ندارد (پرگالین مشابه است)
لاموتریزین	سرگیجه، آتاکسی، تهوع، بثورات جلدی، سندرم نادر استیون-جانسون
لوتیراستام	سرگیجه، آرامبخشی، ضعف، تحریک پذیری، هذیان و سایکوز رخ داده است
اکس کاربازپین	مشابه کاربامازپین اما هیپوناترمی شایع است، بر خلاف کاربامازپین موجب القای متابولیسم دارو نمی شود
فنوباریتال	آرامبخشی، اختلال شناختی، تحمل، وابستگی، القای متابولیسم کبدی داروها؛ پیریمیدون مشابه است

فنی توئین	نیستاگموس، دوبینی، آرامبخشی، هایپرپلازی لثه، پر مویی، آنمی، نوروپاتی محیطی، استئوپوروز، القای متابولیسم کبدی دارو
تیاگابین	درد شکمی، تهوع، سرگیجه، لرزش، ضعف؛ متابولیسم دارو القاء نمی شود
توپیرامات	خواب آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، کندی روانی - حرکتی و اختلال حافظه، گزگز، کاهش وزن، نزدیک بینی حاد
والپروئیک اسید	خواب آلودگی، تهوع، لرزش، ریزش مو، افزایش وزن، سمیت کبدی در (کودکان)، مهار متابولیسم کبدی داروها
ویگابترین	آرامبخشی، سرگیجه، افزایش وزن، اختلال میدان دید در مصرف طولانی مدت که می تواند برگشت ناپذیر باشد
زونیزامید	سرگیجه، گیجی، بی قراری، اسهال، کاهش وزن، بثورات پوستی، سندرم اسیتون - جانسون

زیر گروه	مکانیسم اثر	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
اورئیدهای حلقوی				
فنی توئین	انسداد کانال های سدیم وابسته به ولتاژ	تشنج تونیک - کلونیک عمومی و تشنج نسبی	جذب متغیر؛ حذف وابسته به دوز؛ اتصال به پروتئین؛ تداخلات دارویی بسیار	آتاکسی دوبینی، هایپرپلازی لثه، پر مویی، نوروپاتی
فنوباریتال	افزایش پاسخ های گیرنده GABA _A	مانند فوق	تداخلات بسیار نیمه عمر طولانی	آرامبخشی، آتاکسی
اتوسوکسیماید	کاهش جریانهای Ca^{2+} (نوع T)	تشنج غایب	نیمه عمر طولانی القاکننده P450	دیسترس گوارشی، سرگیجه، سردرد
سه حلقه ای ها				
کاربامازپین	انسداد کانال های سدیم وابسته به ولتاژ و کاهش آزادسازی گلوتامات	تشنج های تونیک - کلونیک عمومی و نسبی	متابولیت فعال با جذب خوب، • تداخلات دارویی زیاد	آتاکسی، دوبینی، سردرد، تهوع
مشتقات GABA				
گابانتین	انسداد کانال های کلسیم	تشنج های تونیک - کلونیک عمومی و نسبی	فراهمی زیستی متغیر حذف کلیوی	آتاکسی، سرگیجه، خواب آلودگی
پرگالین	همانند فوق	تشنج های نسبی	حذف کلیوی	همانند فوق
ویگا باترین	مهار GABA تران. آمینان	تشنج های نسبی	حذف کلیوی	خواب آلودگی، سرگیجه، سایکوز، اثرات چشمی

دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، میان کنش
اورئیدهای حلقوی				
فنی توئین، فوس فنی توئین	بلوک آتش کردن پریسماند نورون ها از طریق کانال های ولتاژی Na کاهش رهاسازی سیناپسی گلوتامات	جذب وابسته به فرمولاسیون، اتصال محکم به پروتئین های پلاسما متابولیت فعال ندارد، حذف وابسته به دوز نیمه عمر ۱۲-۳۶h فوس فنی توئین به صورت IM و داخل وریدی است.	تشنج تونیک - کاونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال	دوبینی آتاکسی، هیپر پلازی لثه، هیرسوتیسم، نوروپاتی، میان کنش: فنوباریتال کاربامازپین توپیرامات. فلوکسین، فلما مات. ایزونیاژید، اکسکار بارین، فلوکونازول دیگوکسین، کینیدین، سیکلوسپورین، استروئیدها، OCP، و غیره.
فنوباریتال	افزایش پاسخ فازی گیرنده های GABA _A کاهش پاسخ های تحریکی سیناپسی	جذب کامل، اتصال کمتر به پروتئین های پلاسما، حداکثر غلظت ظرف ۵-۴h بدون متابولیت فعال نیمه عمر ۱۲-۷۵h	تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال تشنج میوکلونیک تشنج نوزادی، صرع پایدار	رخوت، اختلال شناختی، آتاکسی پیش فعالی میان کنش: والپروات، کاربامازپین فلپامات، فنی توئین، سیکلوسپورین، فلوودیپین، لاموتریزین، نیفدیپین، نیمودپین، استروئیدها تتوفیلین وراپامیل و غیره
پریمیدون	مشابه فنی توئین ولی به فنوباریتال تبدیل می شود	جذب مناسب خوراکی، عدم اتصال محکم به پروتئین های پلاسما حداکثر غلظت پس از ۲-۶h نیمه عمر ۱۰-۲۵h، دومتبولیت فعال (فنوباریتال و فنیل اتیل مالون آمید) *	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال	سمیت رخوت، اختلال شناختی، آتاکسی، بیش فعالی میان کنش: مشابه فنوباریتال
اتوسوکسیماید	کاهش جریان Ca کم (آستانه نوع T)	جذب مناسب خوراکی حداکثر غلظت ۳-۷h عدم اتصال به پروتئین، متابولیسم کامل به ترکیبات غیرفعال نیمه عمر ۴۰h	تشنج ابسانس	سمیت: تهوع، سردرد، گیجی، بیش فعالی میان کنش: والپروات، فنوباریتال، فنی توئین، کاربامازپین، ریفامپیسین
ترکیبات سه حلقه ای				
کاربامازپین	بلوک آتش کردن پریسماند نورون ها از طریق کانال های ولتاژی Na کاهش رهاسازی سیناپسی گلوتامات	جذب مناسب خوراکی، حداکثر غلظت پس از ۶-۸h عدم اتصال قابل توجه به پروتئین های پلاسما، تاحدی به ۱۰-۱۱- اپوکسید متابولیزه می شود، نیمه عمر ۱۲-۸h در بیماران و ۳۶h در افراد طبیعی	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال	سمیت: تهوع، دوبینی، آتاکسی، هیپوناترمی، میان کنش فنی توئین، والپروات، فلوکستین، وراپامیل، ماکرولیدها، ایزونیاژید، پروپوکسیفن، دانازول، فنوباریتال، پریمیدون و بسیاری دیگر

اکسکاربازپین	مشابه کاربامازپین	نیمه عمر کوتاه تر ولی متابولیت فعال تر با مدت اثر طولانی تر و تداخل دارویی کمتر		
اسلی کاربازپین	مشابه اکسکاربازپین ولی به صورت یک بار در روز هم مؤثر بوده و سریع تر به متابولیت فعال تبدیل می شود.			
بنزودیازپین ها				
دiazepam	توانمندسازی پاسخ مرتبط با GABA _A می رساند.	جذب مناسب خوراکی، تجویز رکتال طی ۱ ساعت، غلظت دارو را به حداکثر می رساند فراهمی زیستی ۹۰٪، مصرف داخل وریدی برای صرع پایدار، اتصال بالای پروتئینی، متابولیسم گسترده و ایجاد چندین متابولیت فعال نیمه عمر نزدیک به ۲ روز	گروه آموزشی دکتر جاویدی ۰۹۹۰۹۲۶۵۶۸۷	
کلونازپام	مانند دیازپام	فراهمی زیستی < ۸۰٪ متابولیسم گسترده ولی بدون متابولیت فعال نیمه عمر ۵۰-h ۲۰	تشنج ابسانس، تشنج میوکلونیک، اسپاسم شیرخواری	سمیت: مشابه دیازپام میان کنش: ناچیز
لورازپام	مشابه دیازپام			
کلوبازام	مصرف برای تشنج ابسانس، تشنج میوکلونیک و اسپاسم شیرخواری			
مشتقات GABA				
گاباپنتین	از طریق اثرگذاری بر کانال های پیش سیناپسی کلسیمی ولتاژی (زیر واحد β ۲ α) انتقال پیام تحریکی را کاهش می دهد	فراهمی زیستی ۵۰٪ که با افزایش دوز دارو، کاهش می یابد؛ عدم اتصال به پروتئین های پلاسما عدم متابولیزاسیون، نیمه عمر ۶-۸ ساعت	تشنج های تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال تشنج های ژنرالیزه	سمیت: پرخوابی، گیجی، آتاکسی میان کنش: ناچیز
پره گابالین	همانند گاباپنتین	جذب مناسب خوراکی، عدم اتصال به پروتئین های پلاسما،	تشنج پارشیال	سمیت: همانند گاباپنتین

		متابولیزه نمی شود نیمه عمر ۸-۶ ساعت		
ویگابترین	مهار برگشت ناپذیر	فراهمی زیستی ۷۰٪، عدم اتصال به پروتئین های پلاسما، متابولیزه نمی شود نیمه عمر ۸-۶ ساعت	تشنج های پارشیال اسپاسم های شیرخواری	سمیت: خواب آلودگی، گیجی روان پریشی، کاهش میدان دید میان کنش: ناچیز
سایر موارد				
والپروات	بلوک آتش کردن پربسامد نوروپها، تعدیل متابولیسم اسیدهای آمینه	جذب مناسب، اتصال بالا به پروتئین های پلاسما، تابولیزاسیون گسترده نیمه عمر ۱۶-۹h	تشنج های تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال تشنج های تشنج ژنرالیزه تشنج - افسانس، تشنج میوکلونیک	سمیت: تهوع، ترمور، افزایش وزن تراژون، مسمومیت کبدی میان کنش: فنوباریتال، فنی توئین کاربامازپین، لاموتریژین، قلیامات، ریفامپین، اتوسوکسیماید، پریمیلون
لاموتریژین	افزایش مدت غیرفعال سازی کانالهای Na، اثر پیش سیناپسی بر کانال های Ca کاهش رهاسازی گلوتامات	جذب خوراکی، اتصال قابل توجهی به پروتئین های پلاسما ندارد. متابولیسم گسترده ولی بدون متابولیت های فعال، نیمه عمر ۳۵-۲۵h	تشنج ژنرالیزه تونیک - سمیت، کلونیک، تشنج پارشیال، تشنج افسانس	سمیت، گیجی، سردرد، دوربینی، راش تداخل: والپروات. کارباماز بین فنی توئین، اکسکار باز پین، سوکسینیمید، پریمیلون سرتالین، توپیرامات
لوی تیراستام	اثر بر پروتئین سیناپسی SV _L -A	جذب مناسب خوراکی، عدم اتصال به پروتئین های پلاسما، متابولیسم به سه متابولیت غیرفعال، نیمه عمر ۱۱-۶h	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال، تشنج ژنرالیزه	سمیت: حالت عصبی، گیجی، افسردگی، تشنج میان کنش: نادر
رتیگابین	افزایش نفوذپذیری کانال های K	جذب راحت، نیازمند دوزبندی ۳ بار در روز، جذب مناسب خوراکی	درمان کمکی تشنج پارشیال	سمیت: گیجی، پرخوابی، سردردگی، تری دید میان کنش: ناچیز
روفینامید	افزایش مدت غیرفعال سازی کانال های Na	حداکثر غلظت پس از ۴h-۶ نیمه عمر ۱۰-۶h اتصال اندک به پروتئین های پلاسما بدون متابولیت فعال، دفع عمده ادراری	درمان کمکی سندرم Lennox - Gastaut	سمیت: پرخوابی، استفراغ افزایش دمای بدن، اسهال میان کنش: از طریق pa50 متابولیزه نمی شود ولی می تواند با داروهای ضد تشنج تداخل داشته باشد
تیآگابین	بلوک بازبرداشت GABA در مغز پیشین از طریق مسدود کردن ۱- GAT	جذب مناسب، اتصال بالا به پروتئین های پلاسما، متابولیسم گسترده ولی بدون متابولیت فعال، نیمه عمر ۸-۴h	تشنج پارشیال	سمیت: حالت عصبی، گیجی افسردگی، تشنج میان کنش: فنوباریتال، فنی توئین، کاربامازپین، پریمیدون

توپیرامات	اثرات متعدد بر کارکرد سیناپسی از طریق تأثیر بر فسفریلاسیون	جذب مناسب، عدم اتصال به پروتئین های پلاسما، متابولیسم گسترده ولی ۴۰٪ آن بدون تغییر در ادرار دفع می شود، بدون متابولیت فعال نیمه عمر ۲۰ h ولی با داروهای مصرفی دیگر کاهش می یابد	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال، تشنج ابسانس، میگرن	پرخوابی، کندی شناخت، سردرگمی، پاراستزی تداخل: فنی توئین، ocp، کاربامازپین، لاموتریژین، لیتیم
زونیسامید	بلوک آتش کردن پریسمد نورونی از طریق کانال های Na	فراهمی زیستی خوراکی ۷۰٪ اتصال حداقلی به پروتئین های پلاسما، ۵۰٪ متابولیزه می شود نیمه عمر ۵۰-۷۰ h	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال، تشنج میوکلونیک	خواب آلودگی، ضعف شناختی، سردرگمی، تمرکز ناکافی میان کنش: ناچیز
لاکوزامید	افزایش غیرفعال سازی اهسته کانال های Na بلوک اثرات نوروترونینها از طریق (CRMP-۲)	جذب مناسب، اتصال اندک پروتئینی یک متابولیت عمده غیرفعال، نیمه عمر ۱۴-۱۲	تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، تشنج پارشیال	گیجی، سردرد، تهوع، افزایش اندک بازه میان کنش: ناچیز PR