

## مثبتات المزاج ومضادات التشنجات

أنواع مثبتات المزاج:

- (١) تقليدية: الليثيوم، فالبورات، كاربامازين.
- (٢) حديثة: مضادات التشنجات الحديثة، مضادات الذهان الحديثة.

### أملاح الليثيوم Lithium Salts

ظهر الليثيوم قديماً كعلاج للنقرس، وفي منتصف القرن العشرين تم تجربته على الحيوانات وتم استخدامه كعلاج للهوس في منتصف الستينات. وهي تشمل على:

١- سلفات الليثيوم Lithium Sulfate

٢- سترات الليثيوم Lithium Citrate.

٣- كربونات الليثيوم Lithium Carbonate.

سترات وكربونات لليثيوم

**آلية الناير:** تتداخل أملاح الليثيوم في أيض الناقلات العصبية وقد وضعت عدة نظريات لتفسير آلية تأثيرها:

- ١- زيادة أيض النورأدرينالين في نهايات العصبونات الودية وهذا لا يسمح إلا لجزء ضئيل من النورأدرينالين بأن يتحرر ويصل إلى فجوة المشبك.
- ٢- تشير دراسة أخرى إلى أن هذه الأملاح تثبط تحرر النورأدرينالين من الخلايا الدماغية بالآلية مركزية.

٣- تنشيط إعادة التقاط النورأدرينالين إلى داخل العصب الودي ليتعرض للأبيض مرة ثانية.

٤- تثبيط نشاط إنزيم أدينيل سيكلاز أي تنقص فعالية cAMP.

٥- أما النظرية الحديثة والتي وضعها الباحثان باليسيريني (أستاذ الأمراض النفسية في جامعة هارفرد) وفوكت عام ١٩٨٨ فتعلل آلية تأثير أملاح الليثيوم من خلال شلال الشارات الخلوية داخل الخلية العصبية. وتفترض هذه النظرية أن أملاح الليثيوم تثبط تحرر مركب الإينوسيتول (وهو من الناقلات الموجودة داخل الخلية) من مركب إينوسيتول أحادي الفوسفات IP1 أو من إينوسيتول ثنائي الفوسفات IP2، وينتج عن هذا التثبيط تثبيط تصنيع مركب فوسفاتيديل إينوسيتول ٤-٥ داي فوسفات PIP2 (والذي في الأحوال الطبيعية يتأىض بواسطة فوسفوليباز PLC) (C إلى ناتجين من الناقلات العصبية هما IP3 إينوسيتول ثلاثي فوسفات وداي أستيل جليسيرول DAG، وعندما يتكون الإينوسيتول ثلاثي الفوسفات يعمل على تحرير الكالسيوم من مراكز الإدخار داخل الخلية متحولاً إلى IP2 إينوسيتول ثنائي فوسفات ويشكل بذلك حلقة مغلقة.

أما الناقل داي أستيل جليسيرول DAG فله وظيفة مزدوجة:

١- الوظيفة الأولى: أنه يعمل على تنشيط الفسفرة في البروتينات داخل الخلية بواسطة تنشيط إنزيم بروتين كيناز ومنها فسفرة أحد الأحماض الأمينية وهو السيرين إلى مركب فوسفاتيديل سيرين.

٢- والوظيفة الثانية: أنه عندما يرتفع مستواه ينشط تحرر الكالسيوم ويؤدي ذلك إلى إرتفاع مستوى الكالسيوم وبعد ذلك إرتباطه بالكالسيوم ليتشكل معقد كالسيوم كالموديولين الذي يقوم بعملية إزالة الإستقطاب في الخلية العصبية المحرصة بفعل النورأدرينالين والدوبامين.

وعلى هذا الأساس فإن أملاح الليثيوم عند تثبيطها لتحرر الإينوسيتول على مستوى شلال الشارات الخلوية تعمل في النهاية على تثبيط تحرر الكالسيوم في الخلية (بسبب تثبيط تشكل PIP2 وبالتالي تثبيط تشكل IP3 و DAG) وبالتالي تثبيط عملية زوال الإستقطاب المحرض بالنورأدرينالين والدوبامين.

### الحركة الدوائية:

الامتصاص: تمتص سترات الليثيوم وسلفات الليثيوم بشكل أفضل من امتصاص كربونات الليثيوم.

١- نصف العمر البيولوجي لسترات الليثيوم =  $12 \frac{1}{2}$  ساعة، في حين يتأخر إخراج كربونات الليثيوم إلى  $24 \frac{1}{2}$  ساعة. وسبب ذلك هو إعادة امتصاص الأخير من الأنابيب البولية بنسبة ٨٠٪.

٢- التركيز العلاجي الفعال لشاردة الليثيوم هو ٠,٤ - ١ ميلي مول/ل، وفي حال تجاوز التركيز ٣,١ - ٥,١ ميلي مول/ل يدخل المريض في غيبوبة يرافقها إختلاجات عضلية وشح في البول Oligourea وفشل قلبي وعائي وقد تنتهي بعض الحالات بالوفاة.

وهذا يشير إلى أن أملاح الليثيوم تتمتع بهامش أمان ضيق لذلك يجب القيام برصد تركيز الدواء في الدم أثناء العلاج.

## دواعي الاستخدام:

- ١- الهوس: ٨٠٪ من النوبات النمطية تسنجيب خلال ثلاث أسابيع، بينما لا تستجيب النوبات المختلطة، أو سريعة الدوران، أو الثانوي لتعاطي مادة.
- ٢- نوبات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطبية: يستخدم مع مضادات الاكتئاب.
- ٣- الفصام الوجداني والفصام: يستخدم مع مضادات الذهان.
- ٤- السلوك العدواني وفرط الحركة خاصة مع التخلف العقلي.
- ٥- اضطراب الشخصية الحدية، الوسواس القهري والاكتئاب المقاوم للعلاج.

## الأثار الجانبية:

- هضمية: غثيان، قيء، إسهال، فقدان الشهية .
- كثرة التبول: بسبب تثبيط تحرر الهرمون المضاد للإدرار ADH.
- تأثيرات عصبية: إختلاجات عضلية ورجفة في الأطراف وضعف عضلي، الميل للنوم، الدوار، الرنح، تلثم الكلام. وبالجرعات العالية قد يحدث غيبوبة.
- تأثيرات غدية: تضخم الدرقية (Goiter).
- تأثيرات قلبية: يحدث اضطرابات في نظم القلب وإنقلاب موجة T.

## موانع الاستخدام:

الإصابة بالأمراض القلبية والكلىوية، الحمل (لأن هذه المركبات لها تأثيرات مشوهة للجنين)

## الجرعة الدوائية:

سيترات الليثيوم (ليتركس): بجرعة ٦٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً مع مراقبة التركيز أثناء العلاج.

كربونات الليثيوم (بريانيل): بجرعة ٤٠٠-٦٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

## مضادات التشنجات

(١) التقليدية مثل الكاربامازين (تحریتول)، فالبورات (ديباكين).

(٢) الحديثة مثل: الجابابنتين (جابتين)، لامتروجين (لاميكثال)

تكوين وأيض الوسيط GABA (الوسيط المثبط الأساسي في المخ):

يبدأ التكوين من الحمض الأميني الجلوتاميك (كافة الوسائط تصطنع بدءاً من أحماض أمينية ما عدا البروستاجلاندين يصطنع ابتداءً من حمض دسم هو حمض الأراكيدونيك) بواسطة إنزيم نازع كربوكسيل حمض الجلوتاميك Glutamic Acid Decarboxylase الذي يقوم بنزع زمرة كربوكسيلية من حمض الجلوتاميك فنحصل على GABA

يتعرض الوسيط GABA لثلاث طرق أيضية (إستقلابية):

I- يتم إلتقاط GABA وإعادته إلى داخل نهاية العصبون بعملية تسمى إعادة الإلتقاط Reuptake حيث يجتاز الغشاء ما قبل المشبك ليتحول إلى الجلوتامين بإنزيم Glutamin Synthase الذي بدوره يتحول إلى الجلوتاميك أسيد بإنزيم جلوتاميناز وبالتالي هنالك دائرة مغلقة ما بين الجلوتاميك وGABA.

II- يتأيض GABA بواسطة إنزيم جاباحمض كيتو جلوتاريك ترانسفيراز إلى كيتو حمض جلوتاريك ثم بإنزيم كيتو جلوتاريك ديهيدروجيناز يتحول إلى سكسنيل أسيد الذي يتحول إلى فوماريك أسيد بإنزيم سكسنيل ديهيدروجيناز ثم يتابع في حلقة كريس.

III- يتحول GABA بواسطة إنزيم GABA إلى سكسنيل سيمي ألدهيد ثم بإنزيم سكسنيل سيمي ديهيدروجيناز يتحول إلى سكسنيك أسيد.

حمض الجلوتاميك يتواجد في الدماغ وقشرة الدماغ بتركيز يتراوح ما بين ١٤٠٠-١٨٠٠ ميكروجرام لكل ١ جرام من النسيج العصبي (في الدماغ) بالمقابل يقدر تركيز الجليسين بـ ٥٠٠ ميكروجرام لكل ١ جم من القرن الأمامي للنخاع الشوكي.

وقد تبين أن زيادة تركيز الجلوتاميك والجلوتامات (وهو الشكل الفعال للجلوتاميك) في النسيج العصبي يؤهب الشخص لحدوث الصرع والإختلاجات العضلية، وكذلك فإن نقص نشاط الوسيط GABA يؤهب لحدوث الصرع والعكس بالعكس، ففي حالة زيادة نشاط الوسيط GABA فإن هذا يقي من حدوث الإختلاجات العضلية.

وعلى هذا الأساس في الحالة السوية يوجد توازن فسيولوجي ديناميكي وظيفي بين هذين الوسيطين (الجلوتاميك أسيد والجلوتامات من جهة و GABA من جهة أخرى)، وقد تبين أن للجلوتامات مستقبلات خاصة هي NMDA.

توجد مركبات مثل الفالبروات و الباربيتورات تعمل على زيادة نشاط الوسيط GABA مما يؤدي إلى نقصان الإختلاجات العضلية.

### آليات تأثير المركبات المضادة للصرع

توجد عدة نظريات أفضلها ما ذكره كتاب Goodman and Gilman حيث تصنف آليات التأثير إلى ٣ آليات:

- ١- تعزيز وإطالة فترة الخمود والعطلة في قنوات الصوديوم.
- ٢- تعزيز وزيادة كثافة الوسيط الكيماوي الحيوي GABA.

آليات تأثير الأدوية  
المضادة للصرع

٣- إغلاق قنوات الكالسيوم من

النمط T

إطالة فترة الخمود والعطالة  
في قنوات الصوديوم

أولاً - آلية التأثير عن طريق إطالة  
فترة الخمود والعطالة في قنوات  
الصوديوم:

**Phenytoine**  
**Carbamazepine**  
**Na-Valproate**  
**Lamotrigine**

وتشمل المركبات التي تعمل على إطالة  
وتعزيز فترة الخمود والعطلة في قنوات  
الصوديوم ما يلي:

تعزيز نشاط GABA  
وزيادة كثافته

• فينيتوين Phenytoine

**Barbiturates**  
**Benzodiazepines**  
**GABA Pentin**  
**Na-Valproate**  
**Vigabatrin**

• كاربامازيبين Carbamazepine

• فالبروات الصوديوم Na - Valproate

• لاموترجين Lamotrigine وهو  
من المركبات الحديثة المستخدمة في علاج  
الصرع.

محاصرة قنوات الكالسيوم  
من النمط T

لمحة فسيولوجية عن كمون الفعل  
(Guyton)

**Trimethadione**  
**Dimethadione**  
**Ethosuximide**  
**Na-Valproate**

- يعادل كمون الغشاء في حالة الراحة  
(في الألياف العصبية الكبيرة) - ٩٠ ميلي

فولت وتكون في هذه الحالة بوابة التفعيل لقنوات الصوديوم مغلقة بينما تكون بوابة  
التعطيل لقنوات الصوديوم مفتوحة (تتميز قنوات الصوديوم المبوابة

بالجهد (الفولتج) بوجود بوابتين واحدة قرب النهاية الخارجية للقنية تدعى بوابة التفعيل Activation Gate والثانية قرب النهاية الداخلية للقنية وتدعى بوابة التعطيل (Inactivation Gate).

عندما الجهد عادة بين -70 و-50 ميلي فولت؛ فإن هذا يؤدي إلى جعل بوابة التفعيل مفتوحة، فتمكن شوارد الصوديوم من التدفق نحو الداخل عبر القنوات، مضاعفةً نفاذية الغشاء للصوديوم 500-5000 ضعفاً مؤدياً ذلك إلى حدوث زوال الإستقطاب.

وهذا يعمل على إغلاق بوابة التعطيل الأمر الذي يؤدي إلى توقف دخول الصوديوم على الرغم من أن بوابة التنشيط مفتوحة وأثناء ذلك تبدأ قنوات البوتاسيوم بالإنفتاح وبشكل بطيء لتعيد كمون الغشاء إلى -90 ميلي فولت.

تسمي الفترة اللازمة لعودة انفتاح بوابة التعطيل ابتداءً من لحظة إنغلاقها بفترة العصيان، وبعدها تستعيد قنوات الصوديوم نشاطها وتصبح قادرة على إحداث كمون الفعل من جديد وهكذا.

وعلي هذا فالأدوية المستخدمة حسب هذه الآلية تعمل على إطالة زمن أو فترة العصيان من خلال تنشيط بوابة التعطيل الأمر الذي يثبط إنتقال السيالات العصبية عالية التردد التي ترافق مرضي الصرع.

ثانياً - آلية تعزيز نشاط الوسيط GABA وزيادة كثافته من خلال تنشيط وفتح قنوات الكلور:

والأدوية التي تعمل بهذه الآلية تشمل المركبات التالية:

● الباربيتورات

● بينزوديازيبينات

◉ جابانتين

◉ فالبروات الصوديوم

◉ مركب الجابابترين (gababatrין): وهو من المركبات الحديثة.

في الحالة الطبيعية يتواجد الوسيط GABA في مستوى المشبك ويقوم بدور وظيفي وطبيعي هام وهو تثبيط إنتقال السيالة العصبية عن طريق مستقبلات خاصة تدعى A- GABA، وفي نفس الوقت توجد في مستوى الخلايا العصبية مستقبلات خاصة منشطة للعصبونات وتمثلها مستقبلات حمض الجلوتاميك والجلوتامات (وهو الشكل الفعال لحمض الجلوتاميك) وهناك نوعين من مستقبلات الجلوتامات:

١ - مستقبلات N.M.D.A: مستقبلات N- مثل D- أسبارتات N-Methyl

.D-Aspartate Receptors

٢ - مستقبلات A.M.P.A: أو مستقبلات ألفا أمينو ٣ هيدروكسي ٥ مثل

إيزوكسازول بروبيونيك أسيد - □ - Amino-3-Hydroxy-5-Methyl Isoniaside Probionic Acid

تعمل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل على زيادة كثافة ومستوى الوسيط المثبط GABA وتنشيط المستقبلات (A- GABA) الأمر الذي يؤدي إلى تثبيط إنتقال السيالة العصبية إلى العصبونات ما بعد المشبك عن طريق فتح قنوات الكلور مؤدية إلى تنشيط عبور شوارد الكلور من خارج الخلية إلى داخلها وبالتالي حدوث فرط إستقطاب Hyperpolarization في غشاء الخلايا العصبية والعصبونات.

تقسم المركبات الدوائية التي تعمل بهذه الطريقة إلى:

١- مركبات البنزوديازيبين (مثل كلونازيبام) والباربيتورات تعمل على تنشيط المستقبلات (GABAA) وبالتالي فتح قنوات الكلور وفرط الإستقطاب

٢- مركب جابابنتين: ويعمل على تنشيط تكوين الوسيط GABA بمعدل ٣ أمثال التكوين الطبيعي.

٣- مركب الجابابترين (gababatrין): يعمل على تثبط نشاط إنزيم GABA ترانس أميناز فيرفع مستوى GABA.

٤- مركب الفالبروات: يثبط نوعين من الأنزيمات هما:

• GABA ترانس أميناز.

• GABA ألفا كيتوجلوتاريك أسيد ترانسفيراز (إنظر استقلاب GABA).

ثالثاً - آلية التأثير عن طريق إغلاق قنوات الكالسيوم نمط T المعتمدة على الجهد (فولتاج):

والأدوية التي تعمل بهذه الطريقة هي الأدوية المضادة للصرع الصغير:

١- مشتقات الأوكسازوليدين Oxazolidine: مثل تراي ميثاديون Trimethadione وداي ميثاديون Dimethadione.

٢- مشتقات السوكسينيميد Succinimide: إيثوسوكسيميد Ethosuximide

- فن سوكسيميد Phensuximide - ميثوسوكسيميد Methosuximide.

٣- الفالبروات Valproate

تبين الدراسات أن العصبونات المتواجدة في مستوى السريير البصري يحدث فيها أثناء نوبة الصرع الصغير إفراغ للشحنات الكهربائية عبر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج وتدفق شوارد الكالسيوم الأمر الذي يؤدي إلى زوال

الإستقطاب وبالتالي حدوث نوبة الصرع الصغير، ويؤدي إفراغ هذه الشحنات إلى ظهور شكل من أشكال موجات تخطيط الدماغ الكهربائي يعرف بإسم مخطط الموجة والشوك Wave and Spike أو مخطط القبة والذروة Spike and Dome والذي يتميز بظهور ثلاث مركبات في الثانية.

تعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل لتعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل على إعاقه تدفق الشحنات عبر قنوات الكالسيوم وذلك بإغلاق بوابة هذه القناة

**ملاحظة ١:** بعض المركبات مثل الفالبروات تعمل بالآليات الثلاث السابقة.

**ملاحظة ٢:** تمكن الباحثون من التعرف على خمسة أنواع من قنوات الكالسيوم هي  $L, N, T, P, Q$  وتعمل الأدوية الحاصرة للكالسيوم الخافضة للضغط على محاصرة القناة نمط  $L$ ، بينما تعمل الأدوية المضادة للصرع الصغير على محاصرة قناة الكالسيوم نمط  $T$ .

### دراسة الأدوية المستخدمة في علاج الصرع

أولاً - الأدوية المستخدمة في علاج الصرع الكبير:  
وتشمل على الأدوية التالية:

فينوباربيتون، بريميدون، فينيتوين، كاربامازيبين - أسيتازولاميد.

١- الفينوباربيتون Phenobarbitone: Gardenal

فتته: من الباربيتورات طويلة التأثير.

آلية التأثير: يعمل الفينوباربيتون على زيادة نشاط الوسيط GABA وتنشيط

مستقبلاته.

الجرعة: ٢-٥, ٢ ملجم/ كجم من وزن المريض، بمتوسط ٦٠-٢٠٠ ملجم يومياً على دفعة واحدة بعد الطعام أو على دفتين (صباحاً مساءً).

التركيز العلاجي الفعال: في البلازما ١٠-٤٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

٢- البريميدون Primidone: ® Mysoline.

فئته: من مشتقات بايريميدين داي أون Pyrimidine Dione وليس من الباربيتورات؛ يستقلب في الكبد إلى فينوباربيتون وفيل إيثيلاميد.

الأشكال الصيدلانية: يحضر بشكل أقراص يحوي الواحد منها ٥٠ ملجم.

آلية التأثير: تعلق آلية تأثيره بزيادة الوسيط GABA وتنشيط مستقبلاته وتدفق شوارد الكلور وحدوث فرط الإستقطاب.

الجرعة: معدل ١٠-٢٥ ملجم/ كجم من الوزن، متوسط ٢٥٠ إلى ١٥٠٠ ملجم.

التركيز العلاجي الفعال: يتطلب تناوله ٣-٤ أيام للوصول إلى التركيز العلاجي الفعال والذي هو ١٠-٢٥ ميكروجرام/ مل بلازما.

طريقة العلاج: نبدأ بجرعة صغيرة ٥٠ ملجم تزداد تدريجياً حتى نصل إلى ٢٥٠-٥٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً (أي ٥٠٠-١٥٠٠ ملجم/ يوم).

الأثار الجانبية: اضطراب توازن (رنح Ataxia)، حساسية جلدية، فقر دم كبير الخلايا بنقص حمض الفوليك، آلام في اللثة.

٣- مشتقات داي فينيل هيدانتوين ويمثلها مركب فينتوين Phenytoine:

الاسم التجاري: له أسماء عديدة منها Phenytoine - Phenytole -

Epanutine - Dilantine.

الأشكال الصيدلانية: كبسولات ٥٠ و ١٠٠ ملجم. شراب للأطفال ٣٠ ملجم/ ٥ مل، أمبولات ٥٠ ملجم/ مل سعة ٢ مل (أي بها ١٠٠ ملجم).

إكتشافه: تمكن بننام وميريت عام ١٩٣٨ من إكتشاف هذا المركب، وتبين لهما تجريبياً تأثيراته المضادة للإختلاج العضلي المحدث تجريبياً عن طريق الصدمة الكهربائية؛ ثم ثبت إمكانية الإستفادة منه في الصرع الكبير والنفسي الحركي، لكنه لا يستخدم في علاج الصرع الصغير.

آلية التأثير: تعتمد على تعزيز وإطالة فترة الخمود في قنوات الصوديوم وبالتالي إطالة فترة العصيان، وتبين أن له تأثيراً مثبتاً للغلاف العصبي حيث يعيق التبادل الشاردي على طرفي هذا الغلاف.

### الحركة الدوائية:

الامتصاص: يحضر الفينيتوين بشكل الملح الصودي، وعلى هذا الأساس فهو يمتص جزئياً عن طريق المعدة أما في الأمعاء فيكون إمتصاصه بطيئاً وغير منتظم ويتطلب عدة أيام للوصول إلى التركيز العلاجي الفعال، ويصل للتركيز الأعظم في البلازما بعد ٨ ساعات من تناوله.

التوزيع والإنتشار: قوي الإرتباط مع بروتينات البلازما، وقوة ارتباطه ٩٠٪.

الأيض: يستقلب في الكبد بطريقتين:

١- الإماهة وفتح حلقة الفينيل.

٢- الإقتران بحمض الجلوكورونيك لتشكيل فينيتوين جلوكورونيد وبالتالي يصبح قابلاً للإخراج عن طريق الكلية وهو يتميز بأنه يخرج ببطء.

الجرعة: عن طريق الفم بمعدل ٤-٧ ملجم/ كجم (متوسط ٢٠٠-٥٠٠

ملجم) ثلاث جرعات يوميا.

التركيز العلاجي الفعال: ١٠-٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما، وتظهر تأثيراته السمية في حال تجاوزه أكثر من ٢٥-٤٠ ميكروجرام/ مل

### الأثار الدوائية والجانبية:

١- على الجملة العصبية المركزية والمحيطية: يحدث اضطراب في الجهاز الدهليزي المخيخي Cerebellar Vestibular System تؤدي إلى الرأفة الأفقية Horizontal Nystagmus (والرأفة بالتعريف هي حركة مقلة العين السريعة ونميز منها نوعين أفقية وشاقولية) وذلك عند تجاوزه ٢٠ ميكجم/ مل بلازما، ويرافق ذلك اضطراب التوازن وظهور الرنح وتلعثم الكلام والدوار والنعاس والشعور بالتعب العام ورجفة في الأطراف عند بعض المرضى وإرتخاء عضلي والاكتئاب النفسي وحالات ذهانية أخرى.

٢- على اللثة: يسبب الفينيتوين ضخامة اللثة Gingival Hyperplasia وفي بعض الحالات المتقدمة قد تتحشر ميناء الأسنان داخل اللثة، والسبب في ذلك أن الفينيتوين يخرج عن طريق الغدد اللعابية بتركيز عال ويقوم بتثبيط نشاط إنزيم كولا جيناز المسؤول عن تفكيك جزيئات الكولاجين (الغراء) إلى أحماض أمينية أهمها البرولين والهيدروكسي برولين ويتطلب ذلك توفر فيتامين C.

العلاج: يتم عن طريق تخفيف جرعة الفينيتوين والقيام برصد التركيز الدوائي في البلازما أو إستبداله بدواء آخر، وقد يرسل المريض إلى طبيب الأسنان حيث يقوم بعملية تسليخ اللثة Gingivectomy.

٣- تأثيرات دموية: يسبب فقر دم بنقص حمض الفوليك الذي يتميز بأنه فقر دم كبير الخلايا حيث يحدث نقصاً في مستوى تتراهيدروفولات مونوجلوتامات وهو الشكل الفعال من حمض الفوليك في الدم والسائل الدماغي الشوكي وذلك بتحريض الإنزيمات في الميكروزومات الكبدية لإستهلاك حمض الفوليك وال T.H.F.

تبين الدراسات أن نقص حمض الفوليك والفولات له تأثير مثبط ومباعد للنوبات الصرعية وهذا لصالح المريض، لذلك تعلق آلية تأثير بعض المركبات الدوائية المضادة للصرع بأنها تنقص مستوى الفولات وهذا ما توصل إليه الباحثان سبكر وجنكينز عام ١٩٧٢ حيث تبين لهما أن زيادة مستوى الفولات في مستوى النسيج الدماغي تجريبياً عند الحيوانات يؤهب لحدوث النوبات الصرعية والإختلاجات العضلية ولهذا السبب في حالة الإصابة بفقر الدم بنقص حمض الفوليك الناتج عن مركبات البريميديون والفيتونين والفينوباربيتون لا يعطى حمض الفوليك وإنما يعطى الشكل المرجع منه وهو حمض الفولينيك Folinic Acid الذي يسمى أيضاً بالعامل الكبدي سيتروفورم وبجرعة تعادل ٣-٦ ملجم يومياً حقناً بالعضل حيث يوجد على شكل أمبولات بتركيز ٣ ملجم/مل.

٤- العظام: يسبب نقصاً في مستوى فيتامين D ونقص الكالسيوم في تثبته على العظام والأسنان لذلك يوصف فيتامين D وخاصة D3 وذلك إضافة إلى الكالسيوم. وقد يتعرض المريض عند العلاج بالفينيتوين إلى الرخد Rickets ولين العظام Osteomalacia وتثقب العظام Oteoporosis (المعروفة عالمياً بتفخخ العظام) نتيجة نقص الفيتامين D3 والكالسيوم

٥- التأثيرات المشوهة للجنين: يجتاز الفينيتوين الحاجز المشيمي أثناء الحمل ويسبب التشوهات التالية: إنثقاب سقف الحنك، شوك مشقوق،- شفة الأرنب.

٦- الحساسية: يسبب الفينيتوين تأثيرات تحسسية جلدية وتضخم في العقد اللمفاوية ويمكن أن يؤهب لحدوث أورام ليمفاوية خبيثة.

٧- التأثير على الجهاز الهضمي: غثيان وعسر الهضم (يجب تناوله بعد الطعام)، بعض الدراسات بينت أنه يمكن أن يحدث التهاباً في الكبد

٨- تأثيرات جلدية: يزيد الفينيتوين من نمو الشعر ويسبب حالة التشعر على الوجه أعلى الشفتين حتى عند الفتيات.

٩- تأثيرات هرمونية: يسبب نقصاً في نشاط الغدة الدرقية ونقصاً في مستوى اليود المرتبط مع البروتين PBI الذي يتراوح مستواه (PBI) في الحالة السوية ٤-٨ ميكروجرام/ ١٠٠ مل بلازما، والذي يسبب مع الاستعمال المستمر نقص نشاط الغدة الدرقية.

١٠- القلب: يثبط الفينيتوين نشاط عضلة القلب عند إعطائه وريدياً (لذلك يستفاد من هذه الخاصة في علاج تسرع البطينات الإشتدادي).

### الداخلات الدوائية:

١- الفينيتوين (١٠٠ ملجم) + فينوباريتون (٥٠ ملجم): يستفاد من هذه المشاركة في علاج الصرع والإختلاج العضلي بشرط البدء باستخدامهما معاً وعند الإضطراب لإيقاف أحدهما ينبغي إيقافها معاً أو تخفيض جرعة الدواء الثاني حيث يوجد هنا تعايش وإستفادة مشتركة بين هذه الدوائين

فكل منها ينشط الإنزيمات المستقلبة للآخر.

٢- مع مميعات الدم الفموية (ديكومارول، وارفارين) يؤدي إلى نقص فاعليتها لأنه ينشط الأنزيمات المستقلبة لمميعات الدم لذلك يجب زيادة جرعة مميعات الدم ومراقبة زمن وفاعلية البروثرومين للوصول إلى المستوى المطلوب.

٣- مع سلثيام Sulthiam (مضاد صرع نفسي حركي) أو الإيزونيازيد (مضاد سل) أو PAS (بارا أمينو ساليسيليك أسيد) أو كلورامفينيكول يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية للفينيتوين لأن الدواء الثاني يثبط الإنزيمات الضرورية لإستقلاب الفينيتوين في الكبد.

٤- مع الفالبروات يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية للفينيتوين لأن الفالبروات يتمكن من زحزحة الفينيتوين من بروتينات البلازما لأنه أقوى ارتباطاً منه، لذلك يرتفع مستوى الفينيتوين.

٥- مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (نورتربتلين - إيميرامين) يؤدي إلى نقص فاعلية الفينيتوين لأن الدواء الثاني ينشط الإنزيمات المستقلبة للفينيتوين.

٦- مع ديجوكسين أو ديجتوكسين يؤدي إلى نقص فاعلية الدواء الثاني لأن الفينيتوين ينشط الإنزيمات الضرورية لإستقلاب الدواء الثاني.

٧- مع عوامل رافعة لسكر الدم (الإستيرويد - مدرات الثيازيد مثل هيدروكلورثيازيد - ديازوكسيد Diazoxide خافض للضغط) يؤدي إلى إرتفاع شديد في سكر الدم لأن الفينيتوين يثبط تحرر الأنسولين من خلايا

في جزر لانغرهانس.

٨. مع كاربامازيبين يؤدي إلى نقص فاعلية كاربامازيبين لأن الفينيتوين ينشط الأنزيمات الضرورية لإستقلاب الكاربامازيبين.

٤ - كاربامازيبين Carbamazepine: تجریتول: Tegretol.

فتته: من مشتقات إيمينوستيلين Iminostilbine، تم إكتشافه عام ١٩٥٣

الأشكال الصيدلانية: أقراص بتركيز ٢٠٠، ٤٠٠ ملجم.

آلية التأثير: يعمل على إطالة فترة الخمود لقنوات الصوديوم وينقص من قدرة هذه القنوات على إستعادة نشاطها.

استخداماته: يستخدم في علاج الصرع الكبير والصرع النفسي الحركي وفي علاج إلتهاب وألم الاعصاب وأعراض متلازمة الإنسحاب الكحولي والوقاية من الاضطرابات ثنائي القطبية (فاعليته من ٥٠-٧٠٪ خاصة في النوبات مع المزاج العكر، أو من ليس لديهم تاريخ عائلي، سريع الدوران)، والاكئاب المقاوم للعلاج (٢٥-٣٣٪ يستجيبون)، والدهان خاصة مع نوبات العدوان، ويعطى بمعدل ٢٠٠ ملجم ثلاث مرات يومياً.

### الحركة الدوائية:

يتمتع الكاربامازيبين بإمتصاص جيد عن طريق الأمعاء. ويصل إلى قمته في البلازما بعد ٢٤ ساعة وعمره النصفى من ١٢-١٧ ساعة بعد شهر من استخدامه لكنه أطول من هذا في بداية استخدامه (دور إنزيمات الكبد).

الايض: يستقلب في الميكروموزومات الكبدية ويتحول إلى ١١- إيبوكسيد كاربامازيبين ١١-Epoxide Carbamazepine وعندما تزداد كثافة هذا المركب

تظهر تأثيرته السمية الكبدية خاصة عند مشاركته مع لاموترجين Lamotrigine. الجرعة: ١٠-١٥ ملجم/ كجم وزن أو ما يعادل وسطياً ٦٠٠-١٢٠٠ ملجم عند البالغين، أما الجرعة عند الأطفال فهي ٢٠٠-٥٠٠ ملجم يومياً. تركيزه العلاجي الفعال بين ٤-١٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

### الآثار الجانبية:

إندفاعات جلدية، مضاد لقدرة الأستيل كولين أي له تأثيرات أتروينية فهو يسبب جفافاً في الفم واضطراباً وتشوشاً في الرؤية (بسبب حدوث توسع الحدقة وشلل العضلة الهدبية ورأاة أفقية) وله أيضاً تأثيرات دموية مثل نقص عدد الصفائح الدموية كما أنه يؤثر على نخاع العظام ويسبب فقر دم تصنعي والذي يشخص بأخذ عينة من نخاع العظم (من عظم القفص الصدري) ويعالج فقر الدم التصنعي بإيقاف الدواء ونقل الدم؛ كما أن له تأثيرات هضمية: غثيان واضطرابات كبدية.

٥- أسيتازولاميد Diamox®: Acetazolamide.

فتته: من مشتقات السلفوناميدات ولكن ليس له أي تأثير مضاد للجراثيم والبكتريا وله عدة استخدامات منها استخدامه في علاج الصرع الكبير والصغير. آلية التأثير: تعتمد على أنه يثبط نشاط كاربونيك أنهيدراز C.A (الأنزيم المميه لـ CO2) الذي يعمل على تنشيط التفاعل التالي:



## آلية ناثيره المضادة للصرع

تبين الدراسات أنه في حالة إفراغ الشحنات الكهربائية غير الطبيعية من إحدى البؤر الصرعية يزداد نشاط C.A ويساهم في إحداث النوبة الصرعية، وعند تثبيط نشاط هذا الإنزيم يرتفع الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون PCO2 الأمر الذي يؤدي إلى حدوث حموضة أيضية Metabolic Acidosis وإرتفاع الحموضة داخل الأوعية الدموية المغذية للدماغ يعيق نفاذية شوارد الصوديوم Na ويعمل على تثبيت غلاف الخلية العصبية وبالتالي يعمل على تثبيط إفراغ الشحنات الكهربائية في الدماغ وبالتالي تباعد النوبات الصرعية.

وتترافق الحموضة الدموية بنقص التهوية، أما في حالة حدوث قلوبية دموية (استقلابية) فإن ذلك يؤهب لإفراغ الشحنات الكهربائية كما يحدث فرط في التهوية Hyperventilation.

ولهذه الدراسات أهمية خاصة في تعليل تطبيق نظام غذائي غني بالدهن عند الأطفال المصابين بالصرع من قبل الأمهات قبل إكتشاف الأدوية المضادة للصرع حيث كن يغذون أطفالهن بكميات كبيرة من الشحوم مما يؤدي إلى زيادة الكولسترول وثلاثيات الجليسيريد T.G وبالتالي زيادة الحموضة الإستقلابية بسبب زيادة الأجسام الكيتونية ويعرف هذا النمط من التغذية باسم مولد الكيتون Ketogenic ويرافق ذلك بالطبع سمنة لدى أولئك الأطفال.

الجرعة: تقدر الجرعة الدوائية بـ ٨-٢٥ ملجم/ كجم من الوزن ويتم تأمينه بتناول ٢٥٠-٧٥٠ ملجم يومياً حيث نبدأ بجرعات صغيرة ٢٥٠ ملجم لنصل تدريجياً إلى ٧٥٠ ملجم.

الحركة الدوائية: يمتص بشكل جيد عن طريق الأمعاء ونصف عمره

البيولوجي = ٦-٩ ساعات ويخرج بشكله الحر عن طريق البول.

٦- حمض الفالبرويك Valproic Acid: الديباكين Depakin

يفيد في علاج عدة أنواع من الصرع الكبير والبؤري والرمعي العضلي والحركي إضافة إلى الصرع الصغير ونوبات ثنائي القطبية بأنواعها المختلفة.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠٠، ٥٠٠ ملجم، وشراب ٢٠٠ ملجم/١٠

مل.

آلية التأثير: سبق الإشارة إليها.

التركيز العلاجي الفعال: ٥٠-١٠٠ ميكروجرام/مل بلازما (١٠-٢٠

ملجم/كجم من الوزن بمتوسط ٢٠٠-١٢٠٠ ملجم يومياً) مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءً.

### الآثار الجانبية:

- ١- حساسية .
- ٢- تأثيرات كبدية: ينشط حمض الفالبرويك أنزيم SGPT مما يؤهب لحدوث تآثر في وظيفة الخلية الكبدية وبداية قصور كبدية.
- ٣- تأثيرات مشوهة للجنين: سقف حنك مشقوق
- ٤- سرطانات من نوع الأورام الغدية.
- ٥- يرقان ركودي
- ٦- تأثيرات دموية: نقص عدد الكرات البيضاء.

### النداخلات الدوائية:

- ١- مع فينوباربيتون يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية لمركب فينوباربيتون

لأن الفالبروات يثبط الإنزيمات الكبدية الميكروزومية المستقلة للفينوباربيتون، تضاف آلية أخرى هي أن الفالبروات قوي الإرتباط بروتينات البلازما ٩٠٪ بينما الفينوباربيتون ٢٠٪ لذلك يزحزح الفالبروات الفينوباربيتون عن أماكن إرتباطه مما يؤدي إلى ظهور تأثيراته السمية.

٢- مع فينيتوين: يؤدي إلى زيادة ظهور التأثيرات السمية للفينيتوين لأن الفالبروات يزحزح الفينيتوين عن أماكن تثبته على بروتينات البلازما.

٣- مع سيميتدين: يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية للفالبروات لأن السيميتدين يزحزح الفالبروات عن أماكن تثبته على بروتينات البلازما كما أن السيميتدين مشبط لأنزيم سيتوكروم P450 مونوأوكسيجيناز مما يزيد من نسبة الأدوية التي تحتاجه لإستقلابها بها فيها الفالبروات.

٤- مع ساليسيلات: يؤدي إلى زحزحة الفالبروات وظهور التأثيرات السمية له

٥- مع كاربامازيبين: نقص فاعلية الفالبروات لأن الكاربامازيبين ينشط الانزيمات الكبدية الضرورية لاستقلاب الفالبروات وبالتالي تنقص فعاليته.

٧- الجابابنتين Gabapentin (جابتين) (neurontine) نيرونتين

عمره النصفى من ٥-٩ ساعات، ويمتص من المعده ولا يتم تمثيله في الكبد ويخرج مع البول.

### دواعي الاستخدام:

يستخدم مع غيره من الأدوية المضادة للصرع للتحكم في نوبات التشنج وعلاج مختلف حالات الصرع.

**أعراضه الجانبية:** الدوخة، النعاس، رآرة العين، الإجهاد، الصداع، التعب، اضطراب الرؤية، رعشة في الأطراف وبصفة عامة غالباً ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.

في حالة استعمال دواء مضاد الحموضة، فإننا ننصح بأخذ هذا الدواء بعد ساعتين من أخذ دواء الحموضة، ويمنع تناولها معاً وذلك لأن أدوية الحموضة تؤثر على إمتصاص الجابابنتين.

الأشكال الصيدلانية كبسولات ٣٠٠، ١٠٠، ٤٠٠ مجم.

الجرعة: ٦٠٠-٩٠٠ مجم، بجرعه قصوي ١٨٠٠ مجم.

٧- توبرامات ((Topriamate (توباماكس) Topamax

عمره النصفى ٢١ ساعة، يخرج مع البول بلا تغيير ويعمل على مستقبلات الجابا A

### دواعي الاستعمال:

يستخدم مع غيره من الأدوية المضادة للصرع للتحكم في حالات الصرع وخاصة الصرع الجزئي.

### الآثار الجانبية:

قد يحدث بعض الأعراض المزعجة وخاصة في أوائل العلاج مثل دوخة - إرتباك وإختلاط ذهني وعدم القدرة على التركيز وبصفة عامة غالباً ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.

قد يتسبب أيضا هذا الدواء وفي حالات نادرة جدا في تكوين حصى بالكلية لذلك ينصح بشرب كمية كافية من السوائل لتفادي تكوين مثل هذه الحصى.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ١٠٠، ٢٠٠ مجم

الجرعه: ٢٠٠ - ٤٠٠ مجم مرتين يوميا، بالتدرج خلال ٨ اسابيع.

### الفاعلات الدوائية:

- ١- مع حبوب منع الحمل توبرامات يقلل من فاعلية هذه الحبوب.
- ٢- يجب أخذ احتياطات عند تناول الأدوية المنومة والمهدئة ومضادات الاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه ميل هذا العلاج.

٣- يزيد من تركيز الفنتونين ٢٥٪، الفالبورات ١٠٪.

٤- يقل تركيزه مع الكاربامازين والفنتونين بنسبه ٤٠٪.

٩- لاموتريجين (lamotrigine) لاميكثال (lamictal)

عمره النصفى ٢٥ ساعة، لا يعطي لأقل من ١٦ سنه.

### دواعي الاستعمال:

علاج نوبات الصرع المستعصية والتي لم يكن في الإمكان السيطرة عليها بالأدوية المضادة للصرع.

زيادة الجرعة تتم بالتدرج حسب جدول علاجي معيّن للوصول إلى الجرعة العلاجية الكاملة ولتجنّب حدوث أي مضاعفات جانبية مثل الحكة أو الطفح الجلدي.

### الاثار الجانبية:

قد يحدث عند بعض الأشخاص وفي حالات نادرة عند أخذ جرعة عالية في

بدء العلاج طفح جلدي يستوجب وقف العلاج.

وهناك أيضاً بعض الآثار الأقل حدوثاً مثل: إزدواج الرؤية، دوخة، صداع وشعور بالتعب واضطرابات عصبية.

### التفاعلات الدوائية:

يقلل تركيز الفالبورات ٢٥٪ الذي يزيد من تركيزه ١٠٠٪، وكذلك السيرترالين بدرجة أقل، بينما يقل تركيزه مع كاربامازين، الفتوين ٥٠٪. الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ١٠٠، ١٥٠، ٢٠٠ مجم.

١٠. فيجاباترين (vigabatrin) سابريل (sabril)

### دواعي الاستعمال:

يستخدم للتحكم في حالات الصرع المستعصية وخاصة حالات الصرع الجزئي. يجب أخذ احتياطات عند تناول أي أدوية أخرى وخاصة الأدوية المنومة والمهدئة والأدوية المضادة للاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدث مع فيجاباترين.

### الآثار الجانبية:

قد يحدث هذا الدواء عند بعض الأشخاص تأثيرات جانبية مثل النعاس والشعور بالتعب، الصداع، الدوار وزيادة في الوزن. وهناك أيضاً بعض التأثيرات أقل حدوثاً مثل الارتباك، اضطرابات في الذاكرة وإزدواج في الرؤية.

١١ - إيثوسكساميد (ethosuximide) زرانوتين (zarontin):

### دواعي الاستعمال:

يستخدم هذا الدواء للتحكم في نوبات التشنجات العصبية والصرع.

## الأثار الجانبية:

- ١- قد يحدث هذا الدواء بعض الأعراض المزعجة وخاصة في أوائل العلاج مثل تعب عام في الجسم، صداع، دوام في الرأس، دوخة، عدم التوازن، حدوث مشاكل في الرؤية وبصفة عام غالباً ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.
- ٢- قد يحدث هذا الدواء أيضاً أعراض أخرى مثل القيء، الغثيان، فقدان الشهية، إسهال، مغض. فمن الأفضل أخذ الدواء بعد الطعام أو مع كمية كافية من الماء.
- ٣- مع حبوب منع الحمل يقلل من فاعلية أقراص منع الحمل.
- ٤- يجب أخذ الحيطة عند تناول أي أدوية أخرى وخاصة الأدوية المنومة والمهدئة والمضادة للاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه مثل هذا العلاج.

\*\*\*