

## الأدوية المستخدمة في علاج الصرع

خلال الخمسة عشر سنة الماضية تم تسويق أدوية جديدة قد يكون لها مزايا من حيث حركية الدواء، وتحملها من قبل المريض، وقلة تفاعلها مع الأدوية الأخرى مقارنة بالأدوية القديمة المستخدمة لعلاج الصرع. وهذه الأدوية الجديدة التي تشمل: القابابتين، واللاموتريجين، والتوبراميت، والليفيتيراسيتام، والأوكسكاربازين، والفيقباترين، والزونيساميد يطلق عليها "الجيل الثاني" مقارنة بأدوية الصرع القديمة "الجيل الأول"، مثل: الفينوباربيتال، والفينيتوين، والكاربامازين، والإيثوسكسيمايد، والفالبرويت. وتدل الدراسات والتجارب الطبية أن أدوية الصرع من الجيل الثاني ليست أفضل بشكل ملحوظ من أدوية الصرع القديمة من حيث الفاعلية وفي بعض الحالات، قلة الآثار الجانبية. ولهذا سوف يتم في هذا الباب شرح الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع بشيء من التفصيل مرتبة حسب الترتيب الأبجدي باللغة الإنجليزية بدلاً من محاولة ترتيبها حسب الفاعلية.

أولاً: الجيل الأول لأدوية الصرع

### كاربامازين Carbamazepine

يشبه الكاربامازين عقار الإيميرامين (Imipramine) وأدوية الاكتئاب الأخرى وهو فعال في علاج حالات الاكتئاب مزدوج القطبين (Bipolar)

(depression). وقد تم تسويقه أساساً كعلاج للألم الناشئ عن العصب الثلاثي التوائم (Trigeminal neuralgia)، ولكن ثبت أيضاً أنه فعال في علاج الصرع، ولا زال يستخدم حتى الوقت الحاضر.

### حركية الدواء

يتمتع عقار الكاربامازين بسرعة من الجهاز الهضمي عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في البلازما في حدود ٤-١٢ ساعة. ويبلغ متوسط تركيز العقار الفعال في التحكم بنوبات الصرع ٤-١٢ مجم/ لتر من البلازما، وقد يحتاج بعض المرضى إلى تركيز أعلى من ذلك. وفترة نصف العمر (Half life) لعقار الكاربامازين تتراوح بين ١٨-٣٥ ساعة. ويتحد بقوة مع بروتينات الدم (٨٠٪). وقد تم تطوير أنواع طويلة المفعول من الكاربامازين مثل التيقريتول إكس آر (Tegretol XR)، والكارباترول (Carbatrol). وهذه الأنواع تمتاز بثبات مستوياتها في البلازما ومن ثم تقل الآثار الجانبية المحتملة نتيجة لتجنب حدوث تركيزات عالية في البلازما. كما أن هذه الأنواع لا ينتج عنها انخفاض في مستوى العقار في البلازما قبل إعطاء الجرعة اللاحقة كما يحصل مع عقار الكاربامازين العادي، ولهذا قد تكون قدرتها على التحكم بنوبات الصرع أفضل.

يتم استقلاب عقار الكاربامازين في الكبد إلى مركب يسمى كاربامازين ١٠,١١- إيبوكسيد (Carbamazepine 10,11-epoxide) وهذا المركب يمتاز بأن له أيضاً مفعولاً مضاداً لنوبات الصرع، ولكن في نفس الوقت له أيضاً تأثيرات جانبية على المريض. وبعد ذلك يتحول هذا المستقلب إلى المركب غير الفعال وهو كاربامازين ١٠,١١- دايمييدروكسيد (Carbamazepine-10,11- dihydroxide) الذي يتم إخراجه في البول. ولعقار الكاربامازين خاصية قد لا تكون موجودة في أدوية الصرع

الأخرى، وهي: قدرته على تحفيز استقلابه في الكبد (Autoinduction)؛ ولذلك يلاحظ انخفاض عمره النصفى بشكل ملحوظ بعد ٣-٤ أسابيع من استخدامه على مرضى الصرع. واستخدام أدوية الصرع الأخرى، مثل: الفينيتوين، والفينوباريتال مع الكاربامازين في نفس الوقت يؤدي إلى الإسراع من استقلاب الكاربامازين في الكبد ومن ثم إلى انخفاض تركيزه في البلازما؛ ولذلك يجب زيادة جرعة عقار الكاربامازين عند استخدامه مع تلك الأدوية. ويتم طرح ٢٪ فقط من عقار الكاربامازين على شكل غير متغير في البول.

#### الاستخدامات الطبية

يعتبر عقار الكاربامازين من الأدوية الفعالة في علاج الصرع من النوع الجزئي البسيط، والجزئي المركب، والتصلبي الارتعاشي الثانوي (Secondary generalized seizures) (الجدول رقم ١). ويجب عدم استخدامه في علاج نوبات الصرع من النوع المغيب أو الخفيف ("Absence or "petit mal")، والارتعاشي العضلي (Myoclonic) أو الارتعاشي (Atonic).

#### الجرعة العلاجية

الأطفال أقل من أربع سنوات: ينصح باستخدام جرعة مبدئية قدرها ٢٠-٦٠ مجم.

الأطفال من ٤-٦ سنوات: جرعة قدرها ١٠-٢٠ مجم/كجم مقسمة إلى مرتين أو ثلاث مرات في اليوم، ويمكن زيادتها إلى ١٠٠ مجم في اليوم على مدى أسبوع عند الحاجة وقدرة المريض على التحمل. والجرعة المستخدمة عادة للمحافظة على تركيز ثابت من عقار الكاربامازين في البلازما في حدود ٢٥٠-٣٥٠ مجم في اليوم (تبلغ أقصى جرعة من العقار عادة في حدود ٤٠٠ مجم).

الأطفال من ٦-١٢ سنة: يعطى العقار بجرعة قدرها ١٠٠ مجم مرتين في اليوم، وذلك في اليوم الأول من العلاج. ويمكن زيادتها بمقدار ١٠٠ مجم في اليوم مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات في اليوم حتى الحصول على الاستجابة المطلوبة، وذلك على فترات مناسبة (عادة من أسبوع إلى أسبوعين). والجرعة اليومية التي تستخدم عادة للمحافظة على تركيز ثابت من عقار الكاربامازين في البلازما تعادل ٤٠٠-٨٠٠ مجم (١٥-٣٠ مجم/كجم) على أن يتم تحديد تكرار إعطاء العلاج حسب الطفل.

المراهقين والبالغين: جرعة مبدئية قدرها ٤٠٠ مجم مقسمة على جرعتين، وذلك في اليوم الأول من العلاج. ويتم زيادتها بمقدار ٢٠٠ مجم في اليوم على مدى فترات مناسبة (عادة من أسبوع إلى أسبوعين)، وتعطى في حدود ثلاث جرعات أو أربع مقسمة في اليوم للتقليل من الآثار الجانبية للعقار. ويمكن إعطاء النوع طويل المفعول من الكاربامازين مرتين فقط في اليوم، وذلك في الفترة الصباحية والمسائية. والجرعة الموصى بها للحفاظ على تركيز ثابت من العقار في البلازما في حدود ٦٠٠ مجم إلى ١,٢ جرام عند استخدام الكاربامازين لوحده لعلاج الصرع، ولكن يمكن أن تصل الجرعة إلى ٢ جرام عند استخدامه مع أدوية الصرع الأخرى. ويجب ملاحظة أن استقلاب عقار الكاربامازين في كبار السن يتم ببطء شديد؛ ولهذا يحتاج هؤلاء المرضى إلى جرعات أقل من العقار.

#### الآثار الجانبية المحتملة

إن كثيراً من المرضى الذين يستخدمون عقار الكاربامازين قد لا تظهر عليهم آثار جانبية أو تكون طفيفة. ومن الآثار الجانبية الشائعة التي تحدث خلال بداية العلاج بهذا العقار: الدوخة، والخمول، والشعور بالتعب والصداع، وازدواج الرؤية،

وعدم انتظام حركة الجسم، والغثيان، والقيء. وهذه الأعراض عادة تقل أو تختفي خلال أسبوع من العلاج أو بتقليل جرعة الكاربامازين. وهناك بعض الآثار الجانبية نادرة الحدوث، ولكنها خطيرة وتشمل: الجلد، ونخاع العظم، والكبد.

وحوالي شخصين إلى أربعة أشخاص من كل ١٠٠ شخص سوف يظهر عليهم طفح جلدي في منطقة الظهر والصدر بعد حوالي أسبوعين من بدء العلاج بعقار الكاربامازين. وهذه عادة لا تشكل خطورة على المريض، ولكن ينبغي إيقاف العلاج، وإبلاغ الطبيب المعالج بذلك. وحوالي شخص واحد من مائة ألف يستخدمون هذا العقار يمكن أن يحدث لديهم تفاعل جلدي خطير، وقد يكون مميتاً، ويطلق عليه متلازمة ستيفن- جونسون.

وقد يحدث جراء استخدام عقار الكاربامازين آثار جانبية على الجهاز الهضمي تشمل اضطرابات في المعدة وآلاماً في البطن، وإسهالاً، وفي بعض الأحيان إمساكاً وفقدان الشهية للطعام. وقد يحدث جفاف في الحلق، وتورم في اللسان. وقد يؤدي عقار الكاربامازين إلى حدوث نقص طفيف في عدد كريات الدم البيضاء في حوالي ١٠٪ من المرضى، ولكن ذلك لا يتطلب إيقاف العلاج. وهناك آثار جانبية أخرى على الدم مثل فقر الدم اللاتنسجي (Aplastic anemia) وهذه نادرة الحدوث، ولكنها قد تؤدي إلى الوفاة.

وقد يسبب عقار الكاربامازين نقصاً في مستوى عنصر الصوديوم في البلازما واحتباس المياه داخل الجسم بسبب تأثيره على الهرمون المانع للتبول (Antidiuretic hormone) الذي ينظم توازن الماء في الجسم. وهذا يحدث في أقل من خمسة من كل مائة شخص، ولكنه يظهر أكثر في أولئك الذين يتناولون كميات غير

طبيعية من السوائل، وكذلك الذين يستخدمون الأدوية التي تطرد السوائل من الجسم، مثل: مدرات البول، وكبار السن (أكبر من ٥٠ سنة). وقد وردت بعض التقارير حول تأثيرات غير مستحبة، ولكنها نادرة الحدوث لعقار الكاربامازين على الجهاز الوعائي القلبي (Cardiovascular system)، والجهاز البولي والتناسلي، والكبد. ويشمل ذلك تفاقم خطورة ضغط الدم، ونقص تروية القلب، وعدم انتظام ضربات القلب، وانخفاض ضغط الدم، وإغماء، وتورماً، وفشل القلب الاحتقاني (Congestive heart failure)، ومعاودة حدوث الجلطة الدموية، واحتجاز البول، وظهور الأليومين والسكر في البول، وارتفاع مستوى اليوريا والنيتروجين في الدم، ووجود ترسبات مجهرية في البول، والضعف الجنسي، واليرقان، وألم العضلات، وألم المفاصل، وتقلصاً مؤلماً في الساقين، والتهاب الملتحمة (Conjunctivitis).

وقد يؤدي عقار الكاربامازين إلى إحداث تشوهات خلقية في الأجنة عند استخدامه خلال فترة الحمل. وينبغي على المرأة التي تعاني من الصرع استشارة الطبيب المعالج عند الرغبة في الإنجاب لاختيار نوع العلاج والجرعة المناسبة من الدواء للتقليل من الآثار الجانبية المحتملة على الجنين.

### تفاعلات عقار الكاربامازين مع الأدوية الأخرى

حوالي ٨٠٪ من عقار الكاربامازين يرتبط مع الأليومين في البلازما، ولكن هذا الارتباط ليس له تأثير من الناحية الطبية، حيث لم يلاحظ إزاحته للأدوية الأخرى التي ترتبط بالأليومين؛ ولهذا لا يتسبب في إحداث تأثيرات جانبية لتلك الأدوية قد تنتج عن هذا الارتباط.

وبسبب قدرته على تحفيز أنزيمات الكبد فان عقار الكاربامازين يزيد من عمليات الاستقلاب الكبدي لكثير من الأدوية (الجدول رقم ٤). وقد يقلل هذا العقار من تركيز هرمونات كل من الكورتيكوستيرويد، والثايرويد في البلازما ومن ثم يقلل من استجابة الجسم لتلك الهرمونات. كما يقلل الكاربامازين من فعالية حبوب منع الحمل، ومن ثم فإنه ينبغي في هذه الحالة زيادة جرعة حبوب منع الحمل، أو استخدام وسائل أخرى لمنع الحمل، مثل: اللولب، أو العزل، وخلافه. وإعطاء عقار الكاربامازين مع عقار الليثيوم في نفس الوقت قد يؤدي إلى زيادة خطورة حدوث تسمم الأعصاب.

وعقار الفالبرويت - وهو من الأدوية المستخدمة لعلاج الصرع - له تأثير متفاوت على تركيز الكاربامازين في البلازما ويقلل من استقلاب إيبوكسيد الكاربامازين. وهذا قد يؤدي إلى حدوث مفعول علاجي أو سام. كما أن الإيريثرومايسين، والأيزونيازيد، والفيراباميل، والساييميدين المعروفة بتثيبتها لأنزيمات الكبد تزيد من تركيز الكاربامازين في البلازما بشكل ملحوظ.

#### الأشكال الصيدلانية

الأقراص (Tablets):

متوفر بالاسم العلمي: ٢٠٠ مجم، أقراص للمضغ ١٠٠ مجم.

متوفر بالاسم التجاري: تيقريتول أقراص ١٠٠، ٢٠٠، ٤٠٠ مجم.

كارباترول أقراص ١٠٠، ٢٠٠، ٣٠٠ مجم.

محلول معلق عن طريق الفم (Suspension): ١٠٠ مجم لكل ٥ مل

محلول عن طريق الوريد (Intravenous): لا يوجد (يتم تطويره في الوقت

الحاضر).

## كلونازيبام Clonazepam

### حركية الدواء

يمتص عقار الكلونازيبام بسرعة من الجهاز الهضمي عند إعطائه عن طريق الفم، ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ١-٤ ساعة. ويتم استقلابه بشكل تام عن طريق الكبد إلى مركبات غير فعالة. وفترة نصف العمر لعقار الكلونازيبام في البالغين والأطفال متشابهة تقريباً، حيث يبلغ في البالغين ١٩-٥٠ ساعة، وفي الأطفال ٢٢-٣٣ ساعة.

### الاستخدامات الطبية

يستخدم عقار الكلونازيبام أحياناً إما لوحده أو مع أدوية الصرع الأخرى للتحكم في نوبات الصرع من النوع الارتعاشي العضلي (Myoclonic)، أو الارتعاشي (Atonic)، وكذلك في مرضى الصرع الذين يعانون من حساسية للضوء.

### الجرعة العلاجية

#### عن طريق الفم

البالغين: يعطون في البداية جرعة قدرها ١,٥ مجم في اليوم مقسمة على ثلاث جرعات متساوية، ويتم زيادتها بمقدار ٠,٥-١ مجم كل ثالث يوم حتى يتم التحكم في نوبات الصرع، أو حتى ظهور الآثار الجانبية.

#### الآثار الجانبية المحتملة

الآثار الجانبية شائعة الحدوث، الناشئة من استخدام عقار الكلونازيبام، تتركز في الجهاز العصبي المركزي؛ حيث يعاني نصف المرضى تقريباً من الدوخة، وحوالي ثلث المرضى يعانون من عدم انتظام حركة الجسم، وحوالي ربع المرضى يعانون من تغيرات في الشخصية. ويمكن التقليل من المفعول المنوم لهذا العقار باستخدام

جرعات صغيرة في بداية العلاج. وقد يُحدث هذا العقار عدوانية، وزيادة في الحركة عند الأطفال.

### تفاعلات عقار الكلونازيبام مع الأدوية الأخرى

يجب أخذ الحيطة عند تناول عقار الكلونازيبام مع الأدوية الأخرى، وخاصة: الأدوية المنومة، والمهدئة، والأدوية النفسية، والمضادة للاكتئاب، أو أدوية الزكام، والحساسية حيث إن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه عقار الكلونازيبام.

كذلك يقلل التدخين من فاعلية الكلونازيبام؛ ولذلك ينصح بعدم التدخين خلال استخدام هذا الدواء.

### الأشكال الصيدلانية

#### الأقراص:

متوفر بالاسم العلمي: ٠,٥٠, ١,٠, ٢,٠ مجم.

متوفر بالاسم التجاري: كلونوبين (Klonopin) ٠,٥٠, ١,٠, ٢,٠ مجم.

### ديازيبام Diazepam

#### حركية الدواء

إعطاء عقار الديازيبام على شكل شراب سائل عن طريق الفم يعتبر الطريقة المثلى للمرضى الذين قد يطرأ عليهم نوبات من التشنجات العصبية. وقد يؤدي تناول الديازيبام بهذه الطريقة من خلال الجيوب الخدية للفم (Cheek pouch) عند حدوث نوبات الصرع إلى الاستغناء عن مخاطبة قسم الطوارئ في المستشفى، والسبب في ذلك يعود إلى سرعة امتصاص الدواء وذهابه مباشرة إلى الدم، ومن ثم إلى القلب دون المرور الأولي على الكبد كما هو الحال عند إعطائه على شكل أقراص أو كبسولات عن

طريق الفم. ومن ثم تعمل هذه الطريقة من إعطاء الدواء بشكل أفضل من الأقراص أو الكبسولات التي تعطى عن طريق الفم. وعند إعطاء عقار الديازيبام عن طريق الحقن في الوريد يبدأ مفعوله في الحال تقريباً. وعند إعطائه على شكل محلول شرجي، يصل أقصى تركيز له في الدم في حدود خمس دقائق. ومعدل ارتباط عقار الديازيبام ببروتينات الدم حوالي ٩٨٪، وفترة نصف العمر له تتراوح بين ٢٠-٨٠ ساعة.

### الاستخدامات الطبية

تستخدم مستحضرات الديازيبام لعلاج الحالات الطارئة من نوبات الصرع الارتعاشي المستمر (Status epilepticus). واستخدام الديازيبام بصورة مستمرة على شكل جرعات منتظمة للحفاظ على مستوى ثابت من العقار في البلازما غير مفيد في علاج الصرع.

### الجرعة العلاجية

الجرعة المنصوح بها للتحكم بنوبات الصرع تتراوح بين ٢-١٠ مجم مرتين إلى أربع مرات في اليوم. ولأن كبار السن لديهم حساسية أكبر لتأثيرات الديازيبام؛ فإنه ينصح بالبدء بجرعة تتراوح ما بين ٢,٠-٢,٥ مجم مرة أو مرتين في اليوم. وفي الأطفال الذين يبلغ أعمارهم ستة أشهر فأكثر، ينصح باستخدام جرعة من الديازيبام تتراوح ما بين ١,٠-٢,٥ مجم ثلاث مرات أو أربع في اليوم.

### الآثار الجانبية المحتملة

الآثار الجانبية الشائعة التي تحدث جراء استخدام عقار الديازيبام تشمل النعاس، وخللاً في الوظائف الحركية، كحدوث خلل في حركة توازن الجسم. وقد يؤدي العقار إلى الاكتئاب، والبطء في التعلم. وبالرغم من أن الديازيبام قد يؤدي إلى الميل للنوم والتعب إلا أنه قد يحدث مفعولاً عكسياً عند بعض الأطفال، ويؤدي إلى

فرط في النشاط لديهم. والمرضى الذين يعانون بشدة من الاختناق أثناء النوم يمكن أن يسبب عقار الديازيبام لديهم هبوطاً في التنفس، وقد يتوقف التنفس، وتحدث الوفاة. واستخدام الديازيبام خلال الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل يسبب خطورة حدوث انسحاب قوي للديازيبام في الطفل حديث الولادة، ويتمثل ذلك في عدم الرغبة في الرضاعة، وازرقاق الجلد، وخلل في قدرة الطفل على الاستجابة للضغوطات الناتجة عن البرد.

### تفاعلات عقار الديازيبام مع الأدوية الأخرى

يجب أخذ الحيطة عند تناول عقار الديازيبام مع الأدوية الأخرى، وخاصة الأدوية المنومة، والمهدئة، والأدوية النفسية، والمضادة للاكتئاب، أو أدوية الزكام، والحساسية حيث إن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه عقار الديازيبام.

كذلك يقلل التدخين من فاعلية الديازيبام؛ ولذلك ينصح بعدم التدخين خلال استخدام هذا الدواء.

### الأشكال الصيدلانية المفيدة في علاج الحالات الطارئة لنوبات الصرع

#### المحاليل (Solutions):

متوفر بالاسم العلمي: محلول ٥ مجم / مل

متوفر بالاسم التجاري: فاليوم (Valium) محلول ٥ مجم / مل

#### جل شرجي (Rectal gel):

متوفر بالاسم التجاري: دياستات (Diastat) يعطى عن طريق فتحة الشرج

بجرعة قدرها ٢،٥ - ١٠ مجم في الأطفال، وبجرعة قدرها ١٠ - ٢٠ مجم للبالغين.

## إيثوسكسيمايد Ethosuximide

## حركية الدواء

يتم امتصاص عقار الإيثوسكسيمايد بشكل جيد من الجهاز الهضمي عند إعطائه عن طريق الفم. والوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز له في الدم في حدود ١-٤ ساعة. ويتحد العقار بشكل ضعيف مع بروتينات الدم. ويتم التخلص منه بشكل أكبر عن طريق عملية الاستقلاب في الكبد. ومتوسط فترة نصف العمر لعقار الإيثوسكسيمايد في حدود ٥٢-٥٦ ساعة في البالغين، وفي حدود ٣٢-٤١ ساعة في الأطفال. ويتم عادة التحكم بنوبات الصرع المغيب أو الخفيف ("Absence or "petit mal") عند تركيز في الدم يقدر بين ٤٠-١٠٠ مجم/لتر.

## الاستخدامات الطبية

يستخدم عقار الإيثوسكسيمايد لعلاج الصرع المغيب أو الخفيف الذي لا يصاحبه نوع آخر من أنواع الصرع.

## الجرعة العلاجية

البالغين والأطفال فوق سن السادسة: يعطون في البداية جرعة قدرها ٥٠٠ مجم يومياً، يتم زيادتها عند الضرورة بمقدار ٢٥٠ مجم كل أربعة أيام إلى سبعة حتى يتم التحكم بنوبات الصرع، أو حتى ظهور الآثار الجانبية غير المستحبة. والجرعة اليومية اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت للدواء في البلازما تعادل ١٥-٤٠ مجم/كجم.

الأطفال من ٣-٦ سنوات: يعطون في البداية جرعة قدرها ٢٥٠ مجم في اليوم يتم زيادتها بعلاوة مشابهة للبالغين. والجرعة اليومية اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت للدواء في البلازما تعادل ١٥-٤٠ مجم/كجم.

### الآثار الجانبية المحتملة

أكثر الأعراض الجانبية شائعة الحدوث جراء استخدام عقار الإيثوسكسيمايد تتمثل في اضطرابات في الجهاز الهضمي مثل الغثيان والقيء.

### تفاعلات عقار الإيثوسكسيمايد مع الأدوية الأخرى

إعطاء حمض الفالبرويك مع عقار الإيثوسكسيمايد يقلل من إخراج الإيثوسكسيمايد، ويزيد من تركيزه في الدم بسبب تثبيط أنزيمات الكبد بواسطة حمض الفالبرويك. ولا يعرف أي تفاعلات أخرى تذكر لعقار الإيثوسكسيمايد مع الأدوية الأخرى.

### الأشكال الصيدلانية

#### كبسولات:

متوفر بالاسم العلمي: إيثوسكسيمايد ٢٥٠ مجم.

متوفر بالاسم التجاري: زارونتين (Zarontin) ٢٥٠ مجم.

#### شراب (syrup):

متوفر بالاسم العلمي: إيثوسكسيمايد ٢٥٠ مجم / ٥ مل.

متوفر بالاسم التجاري: زارونتين ٢٥٠ مجم / ٥ مل.

### فينوباربيتال وبريميدون Phenobarbital and Primidone

#### حركية الدواء

يتم امتصاص عقار الفينوباربيتال بشكل تام تقريباً عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ١,٠-٦,٠ ساعات. ويبلغ متوسط فترة نصف العمر له في حدود ثلاثة أيام في الأطفال وأربعة أيام في الأشخاص البالغين. ومن ثم قد يحتاج هذا العقار إلى ثلاثة أسابيع أو أكثر للوصول إلى التركيز المطلوب في

الدم. ويبلغ تركيز العقار المثالي في الدم الذي يكفي للتحكم في نوبات الصرع عادة بين ٤٠-١٥ مجم/ لتر.

### الاستخدامات الطبية

يعتبر عقار الفينوباربيتال (الفينوباربيتال صوديوم) من أنواع الأدوية المعروفة باسم الباربيتوريت طويل المفعول، وهو فعّال في علاج نوبات الصرع من النوع الجزئي البسيط، والتصلبي الارتعاشي. ويستخدم عقار الفينوباربيتال باستمرار لعلاج نوبات الصرع في الأطفال حديثي الولادة. ولكن بسبب القلق من حدوث آثار جانبية غير مستحبة تتعلق بالتفاعلات النفسية، والعصبية للمفعول المهدئ، والمنوم للأدوية المضادة للصرع، فإن الكثير من الأطباء يفضلون الأدوية التي لها مفعول مهدئ أقل لعلاج نوبات الصرع.

ويعتبر البريميديون فعّالاً لوحده لعلاج نوبات الصرع، ولكن مفعوله الأساسي، وكذلك الآثار الجانبية الناتجة عن استخدامه تكمن في الحقيقة من ناتج استقلابه عن طريق الكبد، وتكوين الفينوباربيتال.

### الجرعة العلاجية

الفينوباربيتال: محلول عن طريق الفم. البالغين: ١٢٠-٢٥٠ مجم

الأطفال: ٢,٠-٣,٠ مجم/ كجم في اليوم.

البريميديون: محلول عن طريق الفم. يُعطى البالغون والأطفال الكبار جرعة مبدئية قدرها ١٢٥ مجم عند النوم لمدة ثلاثة أيام مع زيادة الجرعة بمقدار ١٢٥ مجم كل ثلاثة أيام حتى الوصول إلى جرعة تحافظ على مستوى ثابت من العقار في الدم قدرها ٢٥٠ مجم ثلاث مرات في اليوم.

### الآثار الجانبية المحتملة

من الأعراض الجانبية الشائعة الحدوث لعقاري الفينوباربيتال والبريميدون الدوخة، والصداع. ومع أن هذه الأعراض يمكن تحملها بعد فترة من العلاج إلا أن عدداً كبيراً من المرضى سوف يظل يعاني من المفعول المهدئ لهذه الأدوية. وبالإضافة إلى ذلك يمكن أن يؤثر عقار الفينوباربيتال على الذاكرة، والإدراك الحسي، والحركي، والوظائف الأخرى التي تتطلب من الشخص الوعي المستمر.

وقد يسبب عقار الفينوباربيتال أعراضاً أخرى، مثل: القيء، والغثيان، وسوء الهضم، والإسهال أو الإمساك.

ويمكن أن يزيد الفينوباربيتال والبريميدون من سرعة التهيج، ومن شدة الأعراض السلوكية، وبالأخص الإفراط في ردود أفعال المرضى. ويؤدي استخدام عقار الفينوباربيتال في عدد كبير من الأشخاص البالغين إلى ظهور حالات اكتئاب لديهم.

### تفاعلات عقار الفينوباربيتال مع الأدوية الأخرى

يتميز عقار الفينوباربيتال بقدرته على تحفيز أنزيمات الكبد، وفي نفس الوقت يثبط بطريقة تنافسية من استقلاب الأدوية الأخرى. ومن ثم فإن هذه العملية المزدوجة من تحفيز لأنزيمات الكبد أو تثبيطها في المرضى الذين يتم علاجهم باستخدام الفينوباربيتال مع الفينيتوين يمكن أن ينتج عنها زيادة أو نقصاً، أو بدون تغيير لتركيز أحد هذين الدوائين أو كليهما في الدم. وبسبب قدرة هذا العقار على تحفيز أنزيمات الكبد؛ فقد يؤدي ذلك إلى سرعة التخلص من الأدوية الأخرى، وتقليل تركيزاتها الفعالة في الدم ومن ثم إلى تقليل الفائدة العلاجية لتلك الأدوية. ومن أمثلة ذلك: تقليل فاعلية الأدوية المضادة لتجلط الدم التي تؤخذ عن طريق الفم. كما يقلل

الفينوباربيتال من فعالية حبوب منع الحمل، ومن ثم فإنه ينبغي في هذه الحالة زيادة جرعة حبوب منع الحمل، أو استخدام وسائل أخرى لمنع الحمل مثل اللولب، أو العزل وخلافه.

ويجب أخذ الحيطة عند تناول عقار الفينوباربيتال مع الأدوية الأخرى، وخاصة الأدوية المنومة، والمهدئة، والأدوية النفسية، والمضادة للاكتئاب، أو أدوية الزكام، والحساسية حيث مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه عقار الفينوباربيتال.

### الأشكال الصيدلانية

#### أقراص

المتوفر بالاسم العلمي: فينوباربيتال ٨،٠، ١٥، ٣٠، ٦٠، ١٠٠ مجم.

المتوفر بالاسم العلمي: بريميدون ٢٥٠ مجم.

المتوفر بالاسم التجاري: ميسولين (Mysoline) ٥٠، ٢٥٠ مجم.

#### محلول معلق

المتوفر بالاسم العلمي: محلول الفينوباربيتال ١٥ مجم/مل، ٢٠ مجم/مل.

### فينيتوين وفوسفينيتوين Phenytoin and Fosphenytoin

تم إقرار استخدام عقار الفوسفينيتوين منذ فترة بسيطة للاستخدام عن طريق الحقن. وهو عبارة عن مركب غير فعال، ويتحول بسرعة في الدم إلى الفينيتوين.

#### حركية الدواء

عند إعطاء عقار الفينيتوين عن طريق الفم فإن أقصى تركيز له في الدم يصل في حدود ٤-٨ ساعات في حالة الكبسولات التي تطلق الفينيتوين في الحال، وأطول من ذلك في حالة المستحضرات التي يمتد مفعولها لفترة طويلة. ونسبة ارتباطه مع

بروتينات البلازما تعادل ٩٠٪. وفترة نصف العمر للفينيتوين في حدود ٢٠ ساعة تقريباً. ويتم إخراج عقار الفينيتوين بشكل تام تقريباً عن طريق عملية الاستقلاب في الكبد. ونواتج الاستقلاب غير فعالة ويتم إخراجها في البول. وقد تؤدي الزيادة الطفيفة في جرعة العقار إلى زيادة كبيرة في تركيزه في الدم. ويبلغ تركيز العقار في الدم الذي يكون عادة فعالاً في التحكم في نوبات الصرع في حدود ١٠-٢٠ مجم / لتر. ومع ذلك فقد تدعو الحاجة في بعض الأحيان إلى أعلى أو أقل من ذلك التركيز.

### الاستخدامات الطبية

يفيد عقار الفينيتوين في علاج نوبات الصرع من النوع التصلبي الارتعاشي العام، والجزئي المركب، والجزئي البسيط. وهو غير فعال ولا ينصح باستخدامه في علاج نوبات الصرع من النوع الغائب، والارتعاشي العضلي، والارتعاشي.

### الجرعة العلاجية

عن طريق الفم : يجب ضبط جرعة الدواء حسب الشخص نفسه بناء على استجابته لتركيز معين في الدم. ويمكن إعطاء عقار الفينيتوين على شكل جرعات مجزأة، ولكن يجب ألا تكون أكثر من مرتين في اليوم. وفي الأشخاص البالغين يكون عادة إعطاء جرعة واحدة في اليوم كافياً للحفاظ على تركيز في الدم في حدود المعدل العلاجي للعقار بعد الوصول إلى حالة الثبات. وهذا بدوره أيضاً يحسن من انتظام المريض بالاستمرار بأخذ العلاج. ومع ذلك فإن إعطاء عقار الفينيتوين مرة واحدة في اليوم قد لا يكون مفيداً في المرضى الذين قد لا يتناولون العلاج بشكل يومي منتظم. وفي الأشخاص البالغين فإنه ينصح بإعطاء جرعة مبدئية قدرها ٣٠٠ مجم في اليوم مقسمة على جرعتين. وتبلغ الجرعة من الدواء التي تحافظ على مستوى ثابت من العقار في الدم عادة بين ٤,٠ - ٦,٠ مجم / كجم في اليوم. واختلاف المستحضرات بين

الأقراص والكبسولات قد يسبب إشكالا في حساب الجرعة بشكل دقيق. وتحتوي الأقراص (الفينيتوين الحامض الحر) على كمية من الفينيتوين أكثر من ذلك الموجود في كبسولات فينيتوين الصوديوم بما يعادل ٨٪. ولا يعرف بدقة الجرعة العلاجية لكبار السن، ولكن عادة تكون في حدود ٣,٠ - ٤,٠ مجم / كجم في اليوم. ولأن هناك اختلافاً بين المستحضرات العلمية والتجارية؛ فإن التحول من مستحضر إلى آخر يجب أن يكون بمعرفة الطبيب المعالج.

#### الآثار الجانبية المحتملة

قد ينتج عن استخدام عقار الفينيتوين تنويم طفيف (أو قد لا يحدث) عندما يكون تركيزه في الدم أقل من ٢٠ مجم/ لتر. وعندما يصل تركيزه في الدم إلى أعلى من ٢٠ مجم/ لتر فقد يصاحب ذلك أعراض تسمم تشمل: زغللة البصر، وعدم اتزان في حركة الجسم، ونوبات من النعاس. وفي حالة عدم ظهور أعراض جانبية عند تركيزات في الدم أعلى من ٢٠ مجم/ لتر يجب عدم تقليل الجرعة. ويظهر الطفح الجلدي في حوالي ٨٪ من المرضى خلال أسبوعين من بدء العلاج ونادراً ما يكون خطيراً. ويمكن حدوث الاعتلال العصبي الطرفي (Peripheral neuropathy) بعد سنوات من استخدام عقار الفينيتوين. ويمكن أن يسبب عقار الفينيتوين تضخماً طفيفاً للثة في حوالي ٢٠-٥٠٪ من المرضى؛ ولذلك يجب العناية بنظافة الفم والأسنان. وقد يؤدي الفينيتوين إلى لين العظام بسبب تأثيره على امتصاص فيتامين د. أما فرط نمو الشعر؛ فهو غير شائع الحدوث. وهناك بعض الأعراض الخطيرة، ولكن لحسن الحظ أنها نادرة، تشمل: التهاب الكبد، وتثبيط نخاع العظم (Bone marrow depression)، والذئبة الحمراء (Systemic Lupus erythematosus)، ومتلازمة ستيفن- جونسون (Stevens-Johnson syndrome)، والاعتلال العقدي الليمفاوي (Lymphadenopathy).

وقد يؤدي عقار الفينيتوين إلى إحداث تشوهات خلقية في الأجنة عند استخدامه خلال فترة الحمل. وينبغي على المرأة التي تعاني من الصرع استشارة الطبيب المعالج عند الرغبة في الإنجاب؛ لاختيار نوع العلاج والجرعة المناسبة من الدواء، للتقليل من الآثار الجانبية المحتملة على الجنين.

### تفاعلات عقار الفينيتوين مع الأدوية الأخرى

يمكن أن يقلل عقار الفينيتوين من تركيز كل من: الكاربامازين، والفالبرويت، والإيثوسكسيمايد، والبريمييدون في الدم عن طريق تحفيز أنزيمات الكبد. كما يقلل من فاعلية حبوب منع الحمل، وينبغي في هذه الحالة زيادة جرعة حبوب منع الحمل أو استخدام وسائل أخرى لمنع الحمل، مثل: اللولب، أو العزل، وخلافه. وعقار الفالبرويت يزيح عقار الفينيتوين من أماكن ارتباطه بروتينات الدم، ولكنه يثبط استقلابه عن طريق الكبد. والتركيز الكلي لعقار الفينيتوين في الدم يمكن أن يقل، ولكن الأجزاء غير المرتبطة (الحرّة) يمكن أن تتغير بشكل طفيف، أو يمكن أن تزيد، ومن الأدوية الأخرى التي يمكنها أن تزيح عقار الفينيتوين من أماكن ارتباطه بروتينات البلازما الفينايل بيوتازون، والسليسالات، والتولبيوتاميد. والتركيز الكلي لعقار الفينيتوين في الدم يمكن أن يقل، ولكن التركيز الحر الحقيقي في الدم يمكن ألا يتغير بسبب الزيادة في الجزء الحر.

ومن الأدوية التي تزيد من تركيز عقار الفينيتوين في الدم بشكل ملحوظ: الكلورامفينيكول، والسايميديين، والدايكيمارول، والدايسلفيرام، والأيزونيازيد، والسلفوناميدات، والترايميثوبريم. كما أن الأميودارون، والألوبيورينول، والكلورفينيرايمين، والترازودون قد تزيد من تركيز عقار الفينيتوين في الدم. وحمض الفوليك وتعاطي الكحول لمدة طويلة والريفامبين والإيزونيازيد يمكن أن يلغي

بعضها بعضاً عند تناولها مع الفينيتوين. وهناك بعض أنواع من العقاقير المستخدمة لعلاج الأمراض السرطانية مثل: البليومايسين، والسيسبلاطين، والفينبلاستين يمكن أن تقلل أيضاً من تركيز عقار الفينيتوين في الدم.

ويعتبر عقار الفينيتوين من الأدوية التي تحفز بشدة أنزيمات الكبد، ويمكن أن تقلل من المفعول العلاجي للأدوية المضادة لتخثر الدم التي تؤخذ عن طريق الفم، وبعض أنواع المضادات الحيوية (مثل: الدوكسي سايكلين، والريفامبين، والكلورأمفينيكول)، وحبوب منع الحمل، والأدوية المستخدمة لعلاج اضطراب ضربات القلب (مثل: الدايسوبراميد، والمكسيليتين، والكوينيدين)، والديجيتوكسين، والأدوية المسكنة (الميريدين والميثادون)، والسايكلوسبورين، والكورتيكوستيرويدات، والثيوفيللين. ويمكن أن يؤدي استخدام عقار الفينيتوين إلى خلل في التحكم في ضغط الدم بواسطة الدوبامين.

وقد استخدم عقار الفينيتوين لعدة سنوات عن طريق الحقن في الوريد لعلاج الحالات الطارئة لنوبات الصرع. ولكن بسبب إمكانية إحداثه لتلف للأنسجة، وتخفيفه لضغط الدم وإحداث ضربات غير طبيعية للقلب؛ فإن كثيراً من المستشفيات أصبحت تستخدم عقار الفوسفينيتوين بدلاً من الفينيتوين. ويعتبر عقار الفوسفينيتوين أكثر أماناً للاستخدام ويتحول في الجسم إلى الفينيتوين.

### الأشكال الصيدلانية

صوديوم فينيتوين :

كبسولات: متوفر بالاسم العلمي ١٠٠ مجم، ٣٠٠ مجم

ديلانتين (Dilantin): متوفر بالاسم التجاري ٣٠ مجم، ١٠٠ مجم

فينيتوين (حمض حر) :

ديلانتين على شكل أقراص قابلة للمضغ ٥٠ مجم.

محلول معلق: متوفر بالاسم العلمي ١٢٥ مجم / ٥ مل (نسبة الكحول أقل من ٠,٦٪)

ديلانتين: محلول معلق ١٢٥ مجم / ٥ مل (نسبة الكحول أقل من ٠,٦٪)

محلول عن طريق الوريد :

فينيتوين ٥٠ مجم / مل

فوسفينيتوين ٧٥ جم / مل (مشابه للفينيتوين ٥٠ مجم).

**فالبرويت Valproate**

حركية الدواء

يمتص عقار حمض الفالبرويك (Valproic acid) بسرعة وبشكل تام من المعدة عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ٠,٥ - ٢ من الساعات. والأقراص بطيئة المفعول من الفالبرويت (صوديوم ديفالبروكس "divalproex sodium") تمتص ببطء (على مدى عدة ساعات) من المعدة عند إعطائها عن طريق الفم، ويصل أقصى تركيز لها في الدم في حدود ٣-٦ ساعات. ولا يتأثر الامتصاص الكلي لعقار الفالبرويت بوجود الطعام في المعدة.

ويتحد عقار الفالبرويت مع بروتينات الدم بنسبة ٩٠٪. والتركيز الفعال لعلاج نوبات الصرع يتراوح بين ٥٠-١٠٠ مجم / لتر، ولكن قد يتم الحاجة إلى تركيزات أعلى تتعدى ١٥٠ مجم / لتر بشرط تحملها من قبل المريض. ويزيادة الجرعة اليومية لأكثر من ١٥٠ مجم / كجم فقد يصاحب ذلك زيادة طردية في التركيز الكلي للعقار في البلازما بسبب زيادة كل من الإخراج (Clearance) والجزء الحر من العقار.

يتم إخراج عقار الفالبرويت بشكل كلي تقريباً عن طريق عملية الاستقلاب في الكبد. ويمكن أن تسهم نواتج الاستقلاب في المفعول العلاجي، وكذلك المفعول السام على الكبد. وتبلغ فترة نصف العمر للفالبرويت في الأشخاص البالغين في حدود ١٢-١٦ ساعة. وبسبب ضعف قدرة الكبد في التخلص من الأدوية في كبار السن فإن فترة نصف العمر لعقار الفالبرويت يطول عند هؤلاء الأشخاص. وكذلك بسبب نقص تركيز الألبومين فإن الجزء الحر من العقار قد يكون أكبر في هذه المجموعة.

### الاستخدامات الطبية

يستخدم عقار الفالبرويت (حمض الفالبرويك) والصوديوم ديفالبروكس للتحكم في نوبات الصرع من النوع المغيب، أو الخفيف، والارتعاشي العضلي، والارتعاشي، وله نفس فاعلية عقار الإيثوسكسيمايد في المرضى الذين يعانون من الصرع من النوع الغائب فقط. ويعتبر عقار الفالبرويت من الأدوية المفضلة للأشخاص الذين يعانون من نوبات صرع من النوع المغيب، أو الخفيف، والارتعاشي التصليبي العام. كما يستخدم لعلاج متلازمة لينوكس - قاستوت. كما يفضل في علاج نوبات الصرع من النوع الارتعاشي العضلي إما وحده أو مع التصليبي الارتعاشي العام الذي يبدأ عند المراهقة أو بداية سن البلوغ.

### الجرعة العلاجية

عن طريق الفم: مع الأشخاص البالغين يعطى في البداية بجرعة قدرها ٥,٠-١٥ مجم/ كجم في اليوم. والجرعة المعتادة للحفاظ على مستوى ثابت في الدم تعادل ١٥-٢٥ مجم/ كجم في اليوم. وعند استخدامه مع أدوية الصرع الأخرى قد يتم الحاجة إلى جرعات أعلى من الفالبرويت.

وفي الأطفال من ٢- ١٢ سنة يعطون جرعة مبدئية قدرها ١٠-٣٠ مجم/ كجم في اليوم. والجرعة المعتادة اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت في الدم تعادل ٢٠-٣٠ مجم/ كجم في اليوم. وعند استخدامه مع أدوية الصرع الأخرى المحفزة لأنزيمات الكبد فيلزم زيادة جرعة الفالبرويت. وعقار الديباكوت الذي يعطى على شكل رذاذ (Depakote sprinkle) قد يفضل للاستخدام في الأطفال، وكبار السن؛ لأن طعمه متقبل أكثر من الشراب.

#### الآثار الجانبية المحتملة

اضطرابات في الجهاز الهضمي (غثيان، وقيء، وفقدان الشهية للأكل، وحرقان في القلب "Heart burn") تتراوح بين ٦-٤٥٪، وهذه الأعراض عادة تكون مؤقتة، ولا يلزم إيقاف العلاج. ويمكن التقليل من الاضطرابات الهضمية عن طريق استخدام المستحضر الصيدلاني من النوع البطيء المفعول. وقد يحدث أحياناً إسهال، ومغص في البطن، وإمساك. وزيادة الشهية للأكل وزيادة الوزن شائعة الحدوث، ويمكن التحكم بها عن طريق الحمية الغذائية. ولكن في بعض الحالات قد تتطلب زيادة الوزن المفرطة إيقاف العلاج.

ومن الآثار الجانبية العصبية الشائعة الحدوث: رعشة اليد، وهذه قد تكون شديدة إلى درجة أنها قد تتدخل في قدرة المريض على الكتابة. ورعشة اليد عادة تحدث أكثر عند استخدام جرعات كبيرة من العقار، ويمكن أن تتحسن بتقليل الجرعة. والنعاس والدوخة عادة لا تحدث في المرضى الذين يستخدمون عقار الفالبرويت لوحده، بل على العكس، لوحظ زيادة تنبيه الجهاز العصبي المركزي، وعدوانية، وفرط في النشاط في بعض الأحيان عند الأطفال. وقد يسبب العقار عدم انتظام في حركة الجسم، والصداع، وفتوراً في الوعي، ولكن هذا عادة نادر الحدوث.

وقد يحدث عند بعض المرضى تساقط للشعر، أو تغيرات في ملمسه، ولكن هذه الأعراض عادة تكون مؤقتة، ولا تتطلب إيقاف العلاج. وقد يحدث طفح جلدي وإن كان ذلك نادراً.

ويثبط عقار الفالبرويت المرحلة الثانية من تجمع الصفائح الدموية، وهذا عادة ليس له تأثير يذكر من الناحية الطبية. ولكن يجب على المرضى عدم استخدام أدوية أخرى تؤثر على تخثر الدم، مثل: الأسبرين والكومادين. وقد لوحظ حدوث نقص في الصفائح الدموية، ولكن نسبة حدوثها غير معروفة. وقد يحدث زيادة في نزيف الدم بعد العمليات الجراحية ومن ثم ينبغي مراقبة وظائف الصفائح الدموية قبل إجراء العمليات الجراحية.

وقد تم نشر تقارير عن ظهور حالات قليلة، ولكنها شديدة، وقد تكون مميتة لالتهاب البنكرياس. ويصاحب هذه الحالة ألم شديد في البطن، وقيء، وارتفاع في معدل أنزيم الأميليز (Amylase).

ومن الآثار الجانبية الشائعة الحدوث لعقار الفالبرويت: الارتفاع المؤقت في أنزيمات الكبد. وعادة هذا الارتفاع لا يعني اضطراباً خطيراً في وظائف الكبد، وغالباً يعود مستواه إلى المعدل الطبيعي حتى بدون تعديل جرعة العقار. ومع ذلك حدثت حالات مميتة من الفشل الكبدي خلال العلاج بالفالبرويت. ويتميز المرض المتقدم بضعف العضلات، ونوبات من النعاس، وفقدان الشهية للأكل، وغالباً يكون هناك تقيء. ويحدث الفشل الكبدي عادة بعد شهرين في المتوسط (معدل ثلاثة أيام إلى ستة أشهر) من العلاج. ومنذ عام ١٩٨٤م لم يلاحظ سوى حالات محدودة من الوفيات بسبب الفشل الكبدي الناتج من استخدام عقار الفالبرويت. وهذا قد يعود إلى التغير

في نمط الوصفات الطبية لعقار الفالبرويت، ومن ذلك استخدام عقار واحد فقط في العلاج، وقلة استخدامه في المرضى الأكثر عرضة لخطر الفشل الكبدي.

وقد يؤدي عقار الفالبرويت إلى إحداث تشوهات خلقية في الأجنة عند استخدامه خلال فترة الحمل، من أهمها: الاختلال في الأنبوب العصبي الجنيني (Neural tube defect). وينبغي على المرأة التي تعاني من الصرع استشارة الطبيب المعالج عند الرغبة في الإنجاب لاختيار نوع العلاج، والجرعة المناسبة من دواء الصرع؛ للتقليل من الآثار الجانبية المحتملة على الجنين.

#### تفاعلات عقار الفالبرويت مع الأدوية الأخرى

يثبط عقار الفالبرويت من استقلاب عقار الفينوباريتال في الكبد، وهذا يؤدي إلى زيادة تركيز الفينوباريتال في الدم بمعدل يتراوح بين ٢٥-٦٨٪ عند استخدامه مع عقار الفالبرويت. وهذا قد يسبب زيادة ملحوظة في المفعول المنوم، أو التسمم من الفينوباريتال.

والتفاعل بين الفالبرويت والفينيتوين معقد. حيث إن عقار الفالبرويت يزيح الفينيتوين من البيومينات البلازما، وهذا يؤدي إلى زيادة مؤقتة في معدل الجزء الحر من الفينيتوين مقارنة بالجزء المرتبط مع الألبومين. وقد يحدث تسمم إذا كان تركيز عقار الفينيتوين في البلازما أصلاً مرتفع قبل إعطاء الفالبرويت. وقد يقل التركيز الكلي لعقار الفينيتوين في البلازما بحوالي ٣٠٪ خلال الأسابيع السبعة الأولى من العلاج، ولكن هذا لا يؤدي عادة إلى معاودة لنوبات الصرع بسبب عدم تغير التركيز الحر لعقار الفينيتوين. وعقار الفالبرويت يمكن أيضاً أن يثبط استقلاب الفينيتوين في الكبد، وهذا يؤدي خلال ٤-١٦ أسبوع إلى عودة تدريجية للتركيز الكلي لعقار

الفينيتوين في البلازما إلى القيم السابقة. ويثبط عقار الفالبرويت من استقلاب الكاربامازين ١٠، ١١- إيبوكسيد واللاموتريجين.

ويجب أخذ الحيطه عند تناول عقار الفالبرويت مع الأدوية الأخرى، وخاصة الأدوية المنومة، والمهدئة، والأدوية النفسية، والمضادة للاكتئاب، أو أدوية الزكام، والحساسية حيث إن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه عقار الفالبرويت.

وقد يعطي عقار الفالبرويت نتائج غير صحيحة لتحليل الكيتونات في البول، ولذلك ينبغي مراعاة ذلك عند مرضى السكر.

#### الأشكال الصيدلانية

المتوفر بالاسم العلمي: كبسولات ٢٥٠ مجم

المتوفر بالاسم التجاري: ديباكين (Depakene) (كبسولات ٢٥٠ مجم).

صوديوم ديفالبروكس Divalproex sodium :

المتوفر بالاسم العلمي: ديباكوت Depakote أقراص (بطيئة المفعول) ١٢٥،

٢٥٠، ٥٠٠ مجم.

ديباكوت طويل المفعول كبسولات ١٢٥، ٢٥٠، ٥٠٠ مجم

ديباكوت على شكل رذاذ sprinkle كبسولات ١٢٥ مجم

شراب:

ديباكين محلول ٢٥٠ مجم / ٥ مل

## ثانياً: الجيل الثاني لأدوية الصرع

## فيلباميت Felbamate

## حركية الدواء

يعطى عقار الفيلباميت عن طريق الفم على شكل أقراص أو محاليل. ويقدر الوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز له في الدم في حدود ١,٠-٤,٠ ساعة. والارتباط بروتينات البلازما ليس له أهمية تذكر من الناحية الطبية. وتقدر فترة نصف العمر لعقار الفيلباميت بحوالي ١٥-٢٠ ساعة.

## الاستخدامات الطبية

يستخدم عقار الفيلباميت إما منفرداً على حدة، أو مع أدوية الصرع الأخرى لعلاج المرضى الذين يعانون من الصرع الجزئي سواء أكان لوحده أم كان مصاحباً للنوع الجزئي والعام الناتج عن متلازمة لينوكس - قاستوت (Lennox- Gastaut syndrome). وفي سبتمبر من عام ١٩٩٤م ورد تحذير قوي بسبب ظهور تقارير طبية تفيد أن هذا العقار قد يسبب فقر الدم اللاتنسجي (aplastic anaemia) وفشلاً في وظائف الكبد؛ لذا فإنه يجب الاحتفاظ بهذا العقار للاستخدام مع مرضى الصرع الذين لا يستجيبون لأدوية الصرع الأخرى بالشكل المستحب.

## الجرعة العلاجية

مع البالغين (أكبر من ١٤ سنة) يعطى بجرعة مبدئية قدرها ١٢٠٠ مجم في اليوم كل ٦-٨ ساعات. ومع الأطفال (ستين وأقل من ١٤ سنة) يعطى بجرعة قدرها ١٥-٤٥ مجم/كجم في اليوم كل ٦-٨ ساعات.

### الآثار الجانبية المحتملة

تشمل الآثار الجانبية لهذا العقار: الأرق، ونقص الوزن، والغثيان، وفقدان الشهية للطعام، والدوخة، والإجهاد، وعدم انتظام حركة الجسم، والاستغراق في النوم.

وقد يسبب هذا العقار فقر الدم اللاتنسجي، وفشل وظائف الكبد، ومع أن هذه الآثار الجانبية نادرة الحدوث؛ إلا أنها قد تؤدي إلى الوفاة. ومع أن استخدامه محدود في الوقت الحاضر بسبب آثاره الجانبية المحتملة على الدم والكبد؛ إلا أنه لم تسجل أي حالة وفاة بسبب هذا العقار منذ عام ١٩٩٤ م.

### تفاعلات عقار الفيلباميت مع الأدوية الأخرى

يتفاعل عقار الفيلباميت بقوة مع أدوية الصرع الأخرى، مثل: الفينيتوين، والفالبرويت، والكاربامازين. ويؤدي هذا العقار إلى زيادة تركيز كل من الفينيتوين، والفالبرويت في الدم؛ ولذلك عند استخدام الفيلباميت مع الفينيتوين، أو الفالبرويت فإنه يلزم تخفيض جرعة هذه الأدوية بمقدار ٢٠-٤٠٪ أو أكثر من ذلك. ومن ناحية أخرى يؤدي هذا العقار إلى نقص في تركيز الكاربامازين في الدم بمقدار ٢٠٪. أما أدوية الصرع الأخرى وخاصة تلك التي تحفز أنزيمات الكبد؛ فتؤدي إلى نقص في تركيز عقار الفيلباميت في الدم.

### الأشكال الصيدلانية

فيلباميت: فيلباتول (Felbatol) أقراص ٤٠٠، ٦٠٠ مجم.

محلول معلق عن طريق الفم ٦٠٠ مجم / ٥ مل.

**قابانتين Gabapentin****حركية الدواء**

عند إعطاء عقار القابانتين عن طريق الفم يتم امتصاص ما نسبته ٦٠٪ في الجهاز الهضمي. ومعدل الوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز له في الدم بعد استخدامه عن طريق الفم يعادل ٢-٤ ساعات. ولا يرتبط عقار القابانتين مع بروتينات الدم، وكذلك لا يحفز، أو يثبط أنزيمات الكبد، ومن ثم يتميز بعدم تفاعله مع الأدوية الأخرى التي تؤخذ معه في نفس الوقت. ولا يتم استقلابه عن طريق الكبد حيث لم يلاحظ وجود نواتج استقلاب لهذا العقار في الإنسان. ويتم إخراجه في البول على شكل غير متغير. وفترة نصف العمر لعقار القابانتين في حدود ٥-٨ ساعات.

**الاستخدامات الطبية**

يستخدم عقار القابانتين كعلاج إضافي مع أدوية الصرع الأخرى؛ لعلاج نوبات الصرع الجزئي في البالغين والأطفال الذين تتراوح أعمارهم من ١٢ سنة فما فوق. وقد وجد أن التركيز المقاوم للصرع لهذا العقار في البلازما يعادل ٢-٢٠ مجم/لتر.

ويستخدم عقار القابانتين أيضاً لعلاج الألم الناشئ من الاعتلال العصبي (Neuropathic pain) مثل ذلك المحدث بسبب داء السكري.

**الجرعة العلاجية**

تبلغ الجرعة المبدئية لعقار القابانتين في الأشخاص البالغين ٩٠٠ مجم في اليوم تعطى على شكل جرعات مقسمة، حيث يعطى بجرعة قدرها ٣٠٠ مجم في اليوم الأول و ٣٠٠ مجم ثلاث مرات في اليوم الثاني، وبعد ذلك ٣٠٠ مجم ثلاث مرات.

والجرعة المستخدمة لعلاج الصرع تعادل ١٨٠٠-٣٦٠٠ مجم في اليوم ولكن في الأشخاص البالغين يمكن تحمل جرعات تصل إلى ٦٠٠٠ مجم في اليوم.

### الآثار الجانبية المحتملة

من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لعقار القابابتين: الصداع، والتعب، والدوخة. ومن الأعراض الأخرى: زغلة البصر، وانخفاض ضغط الدم، والإسهال، وضعف العضلات، وجفاف الحلق، واضطرابات النوم، وتعرثر الكلام، وضعف الإدراك، والرعشة، والطفح الجلدي، والغثيان. ولم يلاحظ تأثيرات لهذا العقار على مكونات الدم.

### تفاعلات عقار القابابتين مع الأدوية الأخرى

بسبب خاصية القابابتين التي تكمن في عدم التفاعل مع الأدوية الأخرى؛ فقد يكون هذا العقار مفيداً جداً خاصةً في المرضى الذين يتناولون أدوية عديدة، وبالذات كبار السن.

### الأشكال الصيدلانية

#### كبسولات جيلاتينية وأقراص:

متوفر بالاسم العلمي: قابابتين كبسولات ١٠٠، ٣٠٠، ٤٠٠ مجم

قابابتين أقراص ٦٠٠، ٨٠٠ مجم

متوفر بالاسم التجاري: نيرونتين (Neurontin) كبسولات ١٠٠، ٣٠٠،

٤٠٠ مجم.

أقراص ٦٠٠، ٨٠٠ مجم

محلول عن طريق الفم

٢٥٠ مجم / ٥ مل.

## لاموتريجين Lamotrigine

## حركة الدواء

عند إعطاء عقار اللاموتريجين عن طريق الفم فإنه يمتص من الأمعاء بسرعة، ويتم استقلابه بشكل كبير عن طريق الكبد. ويبلغ متوسط العمر النصفى لهذا العقار في حدود ٢٤ ساعة. وقد وجد أن المرضى الذين يتناولون أدوية الصرع الأخرى، مثل: الفينيتوين، أو الكاربامازين مع هذا العقار تصل فترة نصف العمر للاموتريجين لديهم إلى ١٥ ساعة (متوسط ٧,٨ - ٣٣ ساعة). وفي المرضى الذين يتناولون عقار الفالبرويت مع اللاموتريجين لوحظ أن فترة نصف العمر للاموتريجين لديهم تعادل ٥٩ ساعة (متوسط ٣٠ - ٨٩ ساعة). وطيباً وجد أن التركيز الفعال لعقار اللاموتريجين في الدم يتراوح بين ٢-٢٠ مجم. ويمتاز عقار اللاموتريجين بأنه لا يحفز أو يثبط أنزيمات الكبد، وهذا يقلل من تفاعله مع الأدوية الأخرى.

## الاستخدامات الطبية

بينت الدراسات الطبية أن عقار اللاموتريجين فعال في علاج نوبات الصرع من النوع الجزئي والعام في الأشخاص البالغين.

كذلك يستخدم لعلاج متلازمة لينوكس - قاستوت (Lennox- Gastaut syndrome)

## الجرعة العلاجية

وجد من الدراسات التي أجريت على الأشخاص البالغين الذين يعانون من داء الصرع أن الجرعات من عقار اللاموتريجين التي تعادل ٧٥-٦٠٠ مجم في اليوم فعالة للتحكم في نوبات الصرع، ولكن قد تكون هناك حاجة لزيادة الجرعة إلى ١٦٠٠ مجم عند استخدامه مع الأدوية الأخرى في نفس الوقت. ومن ثم يجب ضبط الجرعات المبدئية لعقار اللاموتريجين عند استخدامه مع الأدوية الأخرى. وعلى سبيل

المثال، إذا كان المريض يستخدم أدوية الصرع التي تحفز أنزيمات الكبد يجب أن تكون جرعة اللاموتريجين ٥٠ مجم في اليوم لمدة أسبوعين ثم ١٠٠ مجم للأسبوعين اللذين يليهما، ومن ثم يمكن زيادة الجرعة بمقدار ١٠٠ مجم كل أسبوع حتى الوصول إلى جرعة قدرها ٣٠٠-٥٠٠ مجم في اليوم. وإذا كان المريض يستخدم عقار الفالبرويت، فإن الجرعة المبدئية يجب أن تكون ٢٥ مجم كل يومين لمدة أسبوعين، ومن ثم ٢٥ مجم في اليوم للأسبوعين اللذين يليهما ومن ثم زيادتها بمقدار ٢٥-٥٠ مجم كل أسبوع أو أسبوعين إلى جرعة قدرها ١٠٠-١٥٠ مجم في اليوم.

#### الآثار الجانبية المحتملة

من أكثر الآثار الجانبية التي لوحظت لعقار اللاموتريجين ازدواج الرؤية، والدوخة، وعدم انتظام حركة الجسم، والصداع. كما لوحظ زيادة كبيرة في معدلات الطفح الجلدي لدى المرضى الذين يتناولون هذا العقار مع الفالبرويت في نفس الوقت. وقد أظهرت التقارير ارتفاعاً خطيراً لمعدل الطفح الجلدي الذي يشمل متلازمة ستيفن- جونسون (Stevens Johnson syndrome) في الأطفال الذين يستخدمون عقار اللاموتريجين. ولذلك فإنه في عام ١٩٩٧ م تم وضع تحذير من الشركات المصنعة لهذا العقار بأن معدل الطفح الجلدي الخطير يمكن أن يحدث في ١:٥٠ إلى ١:١٠٠ من الأطفال. وقد أظهرت الخبرة الطبية من استخدام هذا العقار أن التركيز الفعال للتحكم في نوبات الصرع والمحتمل في نفس الوقت من قبل المريض يقع بين ٢-٢٠ مجم/ لتر.

#### تفاعلات عقار اللاموتريجين مع الأدوية الأخرى

عقار اللاموتريجين لا يؤثر على تركيز الأدوية الأخرى المستخدمة في علاج الصرع عند استخدامه معها في نفس الوقت، ومع ذلك فإن بعض الأدوية قد تؤثر على

تركيز اللاموتريجين في الدم. وعلى سبيل المثال: عقار الفالبرويت يؤدي إلى زيادة فترة نصف العمر لعقار اللاموتريجين بما يعادل الضعف، أو ثلاثة أضعاف مقارنة بالمعدل عند استخدامه لوحده في العلاج.

وعقار كل من الفينيتوين والكاربامازين يقللان من فترة نصف العمر للاموتريجين بشكل ملحوظ. كما أن حبوب منع الحمل والحمل نفسه تقلل من مستوى اللاموتريجين في الدم بشكل كبير.

### الأشكال الصيدلانية

#### أقراص

متوفر بالاسم العلمي : جرعات متعددة من اللاموتريجين

متوفر بالاسم التجاري : لاميكثال (Lamictal) ٢٥، ١٠٠، ١٥٠، ٢٠٠

مجم، وكذلك ٢، ٥، ٢٥ مجم على شكل أقراص قابلة للمضغ.

### ليفيتيراسيتام Levetiracetam

#### حركية الدواء

عند إعطاء عقار الليفيتيراسيتام عن طريق الفم فإنه يمتص من الأمعاء بسرعة، وتبلغ نسبة امتصاصه إلى ما يقارب من ١٠٠٪. ومتوسط ارتباطه مع بروتينات الدم أقل من ١٠٪ كما أنه لا يحفز أو يثبط أنزيمات الكبد. ولا يتم استقلاب هذا العقار في الكبد، ويتم طرحه في البول على شكل غير متغير. وتبلغ فترة نصف العمر لهذا العقار في الأشخاص البالغين من ٦-٨ ساعة، ولكن فاعليته للتحكم في نوبات الصرع أطول من ذلك.

### الاستخدامات الطبية

ينصح باستخدام عقار الليفيثيراسيتام كعلاج إضافي في الأشخاص البالغين الذين يعانون من الصرع الجزئي.

### الجرعة العلاجية

تبلغ الجرعة المبدئية لعقار الليفيثيراسيتام ٥٠٠ مجم مرتين في اليوم. وقد أظهرت الدراسات الطبية أن الجرعة الفعالة من هذا العقار للتحكم في نوبات الصرع تعادل ١٠٠٠ مجم في اليوم. ويمكن زيادة الجرعة بعلاوة قدرها ١٠٠٠ مجم في اليوم. وتبلغ الجرعة المعتادة في الأشخاص البالغين ٢٥٠٠ مجم في اليوم، ولكن قد يلزم زيادة هذه الجرعة. وفي الأطفال يكون معدل الجرعة لهذا العقار في حدود ٢٠-٤٠ مجم/كجم في اليوم. وفي كبار السن وأولئك الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى فإنه يلزم تقليل جرعة الليفيثيراسيتام.

### الآثار الجانبية المحتملة

من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الدوخة، والنعاس، والاكنتاب، والتغير في السلوك. وقد تظهر أعراض نفسية على حوالي ٦٪ من المرضى جراء استخدام عقار الليفيثيراسيتام وهذه عادة تختفي بمجرد إيقاف العلاج.

### تفاعلات عقار الليفيثيراسيتام مع الأدوية الأخرى

لا يتفاعل عقار الليفيثيراسيتام مع الأدوية الأخرى، وقد يكون ذلك مفيداً كعلاج للتحكم في الصرع في المرضى الذين يستخدمون أدوية أخرى، وخاصة كبار السن الذين يتناولون في العادة أدوية كثيرة.

### الأشكال الصيدلانية

### أقراص:

متوفر بالاسم العلمي: لا يوجد

متوفر بالاسم التجاري : كيبرا (Keppra) ٢٥٠، ٥٠٠، ٧٥٠ مجم

محلول عن طريق الفم: ١٠٠ مجم/ مل

محلول عن طريق الوريد: ١٠٠ مجم/ مل

### أوكسكاربازين Oxcarbazepine

يشبه الأوكسكاربازين إلى حد كبير عقار الكاربامازين ويستخدم لنفس نوع الصرع إلا انه يتميز عنه بأنه أكثر أماناً.

#### حركية الدواء

يتم امتصاص عقار الأوكسكاربازين من الأمعاء بشكل تام تقريباً عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في الدم بعد حوالي ٤,٥ ساعة. ويعتبر عقار الأوكسكاربازين نفسه غير فعال، ولكن عند وصوله إلى الكبد يتم استقلابه وتحويله إلى المادة الفعالة أوكسكاربازين أحادي الهيدروكسيل (10- mono-10- hydroxy- Oxcarbazepine). وتبلغ فترة نصف العمر لعقار الأوكسكاربازين حوالي ساعتين بينما فترة نصف العمر للأوكسكاربازين أحادي الهيدروكسيل في حدود ٩ ساعة. وحوالي ٧٠٪ من عقار الأوكسكاربازين يتم تحويله إلى الأوكسكاربازين أحادي الهيدروكسيل والكمية المتبقية يتم تحويلها إلى نواتج غير فعالة. وحوالي ٤٠٪ من هذا العقار يرتبط مع بروتينات البلازما.

#### الاستخدامات الطبية

يستخدم عقار الأوكسكاربازين إما لوحده أو مع أدوية الصرع الأخرى لعلاج النوع الجزئي من نوبات الصرع في الأشخاص البالغين وفي الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٤-١٦ سنة.

### الجرعة العلاجية

عند استخدام عقار الأوكسكاربازين منفرداً يجب البدء بجرعة قدرها ٣٠٠ مجم مرتين في اليوم مع الأشخاص البالغين، ويتم زيادتها بمقدار ٣٠٠ مجم كل ثالث يوم إلى جرعة قدرها ١٢٠٠ مجم في اليوم. وعند استخدامه كعلاج إضافي مع أدوية الصرع الأخرى يمكن البدء بجرعة قدرها ٣٠٠ مجم مرتين في اليوم يتم زيادتها عند الحاجة. وإذا وجد طبيباً وجوب استخدامه منفرداً؛ فإنه يجب تقليل جرعة أدوية الصرع الأخرى على مدى ٣-٦ أسابيع أو أطول. وبشكل عام فإن جرعة ٣٠٠ مجم من الأوكسكاربازين تعادل ٢٠٠ مجم من الكاربامازين.

الأطفال يجب أن تكون جرعتهم المبدئية في حدود ٨-١٠ مجم/كجم في اليوم تعطى مرتين يومياً. ويمكن زيادة الجرعة إلى ٢٠-٤٠ مجم/كجم في اليوم. والأطفال أقل من ٨ سنوات من العمر يمكن إعطاؤهم جرعة قدرها ٣٠-٤٠٪ أو أكبر.

### الآثار الجانبية المحتملة

من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً جراء استخدام عقار الأوكسكاربازين الدوخة، والنعاس، وازدواج الرؤية، والتعب، وعدم انتظام حركة الجسم. ومثل عقار الكاربامازين، يمكن أن يؤدي هذا العقار إلى نقص في عنصر الصوديوم في الدم. وفي ٢٥-٣٠٪ من المرضى الذين لديهم حساسية (طفح جلدي) من الكاربامازين تحدث لديهم نفس الأعراض عند استخدام عقار الأوكسكاربازين.

### تفاعلات عقار الأوكسكاربازين مع الأدوية الأخرى

يمكن أن يثبط عقار الأوكسكاربازين الأنزيم الكبدي المعروف باسم CYP2C19 ويحفز الأنزيم CYP 3A4/5. ولذلك يمكن لهذا العقار أن يزيد من تركيز عقار الفينيتوين في الدم (يتم استقلابه عن طريق الأنزيم CYP 2C19) بنسبة ٤٠٪.

وبتحفيز الأنزيم CYP 3A4/5 يمكن لهذا العقار أن يقلل من فاعلية أدوية حبوب منع الحمل.

### الأشكال الصيدلانية

أقراص:

متوفر بالاسم العلمي : لا يوجد

متوفر بالاسم التجاري: ترايليبیتال (Trileptal) ١٥٠، ٣٠٠، ٦٠٠ مجم

محلول معلق:

متوفر بالاسم التجاري: ترايليبیتال ٣٠٠ مجم / ٥,٠ مل.

### بريقابالين Pregabalin

حركية الدواء

عند إعطاء عقار البريقابالين عن طريق الفم فإنه يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي بشكل تام تقريباً (٩٠٪). ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ١,٥ ساعة تقريباً. ولا يرتبط هذا العقار مع بروتينات الدم، ويتم طرحه في البول على شكل غير متغير.

### الاستخدامات الطبية

يستخدم البريقابالين كعقار إضافي مع أدوية الصرع الأخرى لعلاج نوبات الصرع الجزئي. كذلك يستخدم لعلاج حالات الألم الناشئة عن اعتلال الأعصاب الطرفية.

### الجرعة العلاجية

عن طريق الفم : للمرضى البالغين، يعطى في البداية بجرعة قدرها ٥ مجم مرتين في اليوم أو ٥٠ مجم ثلاث مرات في اليوم (١٥٠ مجم / يوم) ويمكن زيادة

الجرعة إلى ٦٠٠ مجم في اليوم، ويعتمد ذلك على استجابة المريض وتحمله. ويجب إيقاف عقار البريقابالين تدريجياً على مدى أسبوع واحد على الأقل. ويجب تخفيض جرعة العقار في المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى.

### الآثار الجانبية المحتملة

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً التي تم ملاحظتها خلال التجارب الطبية على هذا العقار تحدث في الجهاز العصبي المركزي، وقد لوحظ أنها تعتمد على الجرعة المستخدمة. وهي تشمل الدوخة، وقد لوحظت في ١٨٪ من المرضى الذين يستخدمون جرعة قدرها ١٥٠ مجم في اليوم، وفي ٣٨٪ من المرضى الذين يستخدمون جرعة قدرها ٦٠٠ مجم في اليوم. ومن الآثار الجانبية الأخرى التي ظهرت على بعض المرضى: الرعشة، وفقدان الذاكرة المؤقت، وتعثر الكلام، وعدم انتظام حركة الجسم، والمشى بحركات غير طبيعية، والارتباك وبلغت نسبتها ٤ - ٨٪ من المرضى.

وقد يحدث اضطراب في الرؤية في حوالي ٦٪ من المرضى، ولكن هذا العرض يختفي في معظم الحالات مع استمرار العلاج. كذلك لوحظ زيادة في الوزن بمعدل ٧٪ أو أكثر في حوالي ٥٪ في المرضى الذين يستخدمون جرعة قدرها ١٥٠ مجم في اليوم، و١٦٪ في المرضى الذين يستخدمون جرعة قدرها ٦٠٠ مجم في اليوم. كما لوحظ حدوث تورم في الأطراف ليس له علاقة بزيادة الوزن في ٥٪ من المرضى.

كما لوحظ أن إيقاف استخدام العقار بشكل سريع يسبب أعراضاً انسحابية في بعض المرضى، مثل: الأرق، والغثيان، والصداع، أو الإسهال.

### تفاعلات عقار البريقابالين مع الأدوية الأخرى

لا يتأثر عقار البريقابالين عند استخدامه مع أدوية كثيرة تشمل أدوية الصرع الأخرى، والأدوية الحافظة للسكر في الدم، ومدرات البول، كما أن عقار البريقابالين ليس له تأثير على تلك الأدوية.

### الأشكال الصيدلانية

أقراص أو كبسولات :

المتوفر بالاسم العلمي : لا يوجد

المتوفر بالاسم التجاري : ليريكال (Lyrica) كبسولات

٢٥، ٥٠، ٧٥، ١٠٠، ١٥٠، ٢٠٠، ٢٢٥، ٣٠٠ مجم

### تياقابين Tiagabine

حركية الدواء

يتمص عقار التياقابين بسرعة من الأمعاء عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ٤٥ دقيقة. وفترة نصف العمر له في حدود ٧-٩ ساعات، وقد يصل إلى ٤-٧ ساعات في المرضى الذين يستخدمون أدوية تحفز أنزيمات الكبد. ويتم استقلاب عقار التياقابين في الكبد عن طريق أنزيم CYP 3A مع طرح ٢٪ فقط من هذا العقار في البول على شكل غير متغير. ويرتبط عقار التياقابين بشدة مع بروتينات البلازما (٩٦٪). ويمتاز هذا العقار بأنه لا يشبط ولا يحفز أنزيمات الكبد، وهذا يقلل من تفاعله مع الأدوية الأخرى.

### الاستخدامات الطبية

عقار التياقابين فعال في علاج نوبات الصرع من النوع الجزئي. وقد أقر استخدامه مع البالغين والأطفال الذين أعمارهم من ١٢ سنة فأكثر كمادة إضافية مع أدوية الصرع الأخرى؛ لعلاج النوع الجزئي من الصرع.

### الجرعة العلاجية

في الأشخاص البالغين يجب البدء بإعطاء جرعة مبدئية من التياقابين قدرها ٤ مجم مرة واحدة في اليوم يتم زيادتها بمقدار ٤-٨ مجم خلال أسبوع لتصل إلى ٥٦

مجم في اليوم. وقد تم استخدام جرعات أكبر في بعض المرضى، وخاصة أولئك الذين يستخدمون أدوية أخرى محفزة لأنزيمات الكبد.

### الآثار الجانبية المحتملة

تتركز أكثر الأعراض الشائعة الحدوث في الجهاز العصبي المركزي، وتشمل: النعاس، والدوخة، وصعوبة التركيز. كما قد يسبب هذا العقار ألماً في البطن، وضعفاً في الجسم.

### تفاعلات عقار التياقابين مع الأدوية الأخرى

وجد أن عقار التياقابين ليس له تأثير على معظم الأدوية، ومنها حبوب منع الحمل. ومع ذلك نجد أن الأدوية التي تحفز أنزيمات الكبد، وخاصة الفينيتوين، والفينوباربيتال، والكاربامازين تزيد بشكل ملحوظ من عملية استقلاب التياقابين، وتقلل من تركيزه في الدم، ومن ثم يلزم في هذه الحالة زيادة جرعة عقار التياقابين.

### الأشكال الصيدلانية

#### أقراص

المتوفر بالاسم العلمي: لا يوجد

المتوفر بالاسم التجاري: قابيتريل ( Gabitril ) أقراص ٤، ١٢، ١٦، ٢٠ مجم.

### توبيراميت Topiramate

#### حركية الدواء

يمتص عقار التوبيراميت بسرعة من الأمعاء عند إعطائه عن طريق الفم، وتبلغ نسبة الامتصاص ٨٠٪ تقريباً. ولا تؤثر محتويات الطعام على امتصاصه من الجهاز الهضمي. ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ساعتين. ويبلغ العمر النصفى لهذا العقار ٢١ ساعة تقريباً. ولا يتم استقلابه بشكل تام في الكبد حيث يتم

طرح ما يعادل ٧٠٪ تقريباً منه في البول على شكل غير متغير. ولا يؤثر التوبراميت على أنزيمات الكبد، ونسبة ارتباطه مع بروتينات البلازما ضعيفة (حوالي ١٥٪).

### الاستخدامات الطبية

يمكن استخدام عقار التوبراميت لعلاج نوبات الصرع من النوع الجزئي، والارتعاشي التصلبي العام، والمغيب، أو الخفيف.

### الجرعة العلاجية

ينصح باستخدام جرعة يومية من التوبراميت قدرها ٤٠٠ مجم مقسمة على جرعتين في اليوم مع الأشخاص البالغين. ويجب البدء باستخدام جرعة قدرها ٢٥ - ٥٠ مجم في اليوم وزيادتها بعلاوة قدرها ٢٥ - ٥٠ مجم.

### الآثار الجانبية المحتملة

من أكثر الأعراض شيوعاً: النعاس، والدوخة، وعدم اتزان حركة الجسم، وتعثر الكلام، والبطء النفسي الحركي، والتنميل. كذلك يمكن أن يسبب التوبراميت حدوث نقص في الوزن. وقد لوحظ تكون حصوة في الكلى في حوالي ١,٥٪ من المرضى خلال مراحل التجارب السريرية على هذا العقار؛ لذلك ينصح بشرب كمية كافية من السوائل لتفادي تكوين مثل هذه الحصوات.

### تفاعلات عقار التوبراميت مع الأدوية الأخرى

لا يبدو أن هذا العقار يؤثر على مستويات الأدوية الأخرى في الدم. وعقاري الفينيتوين، والكاربامازين يقللان من تركيز التوبراميت في الدم.

### الأشكال الصيدلانية

المتوفر بالاسم العلمي: لا يوجد

المتوفر بالاسم التجاري: توباماكس (Topamax) أقراص ٢٥، ١٠٠،

٢٠٠ مجم.

### فيقاباترين Vigabatrin

#### حركية الدواء

يتمص عقار الفيقاباترين من الجهاز الهضمي بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم. ويصل أقصى تركيز له في الدم في حدود ١-٣ ساعات، وتبلغ فترة نصف العمر له في حدود ٦-٨ ساعات تقريباً. وليس له تأثير على أنزيمات الكبد، ويرتبط بروتينات الدم بشكل ضعيف، كما أنه لا يستقلب في الكبد، ويتم إخراجه من الجسم بشكل غير متغير عن طريق الكلى.

#### الاستخدامات الطبية

يستخدم الفيقاباترين كعقار إضافي مع أدوية الصرع الأخرى لعلاج نوبات الصرع الجزئي. كما يستخدم لعلاج متلازمة وست (West syndrome).

#### الجرعة العلاجية

يتم إعطاء البالغين جرعة مبدئية قدرها ٥٠٠ مجم في اليوم. وللوصول إلى الفاعلية القصوى لهذا العقار قد يتطلب استخدام جرعة كلية يومية قدرها ١,٥ جم أو أكثر.

#### الآثار الجانبية

قد يسبب عقار الفيقاباترين تأثيرات جانبية مثل: النعاس، والشعور بالتعب، والصداع، والدوخة، وزيادة في الوزن. وقد يسبب هذا الدواء عند بعض الأشخاص خللاً في مجال الإبصار (Visual field defect)، وهذه للأسف حدثت من استخدامات هذا العقار.

**زونيساميد Zonisamide**

يختلف عقار الزونيساميد عن أدوية الصرع الأخرى بأنه مشتق من مركبات السلفا (Sulphonamide)؛ ولذلك يصنف كيميائياً على أنه مركب من مجموعة السلفوناميدات.

**حركية الدواء**

يتم امتصاص عقار الزونيساميد بسرعة من الجهاز الهضمي، ويصل أقصى تركيز له في البلازما في حدود ٢-٣ ساعات، وفترة نصف العمر له طويلة حيث تبلغ أكثر من ٦٠ ساعة، ولكن قد يصل إلى ٣٠ ساعة عند استخدامه مع أدوية أخرى تحفز أنزيمات الكبد. ويتم استقلابه بشكل كبير في الكبد، ولكن جزءاً منه يتم إخراجه عن طريق البول على شكل غير متغير. وارتباطه بروتينات البلازما ضعيف (حوالي ٤٠٪).

**الاستخدامات الطبية**

ينصح باستخدام الزونيساميد كعقار إضافي مع أدوية الصرع الأخرى؛ لعلاج نوبات الصرع من النوع الجزئي مع البالغين، والأطفال فوق ١٢ سنة. وهذا العقار مستخدم في اليابان منذ عام ١٩٩٠م، وتجربتهم تقترح أنه قد يكون فعالاً جداً لعلاج حالات معينة من التشنجات الارتعاشية العضلية.

كذلك يستخدم هذا العقار لعلاج متلازمة كل من وست (West syndrome)، ولينوكس قاستوت (Lennox- Gastaut syndrome).

**الجرعة العلاجية**

يمكن البدء باستخدام جرعة قدرها ١٠٠-٢٠٠ مجم في اليوم مع الأشخاص البالغين وجرعة قدرها ٢-٤ مجم/كجم في اليوم مع الأطفال. ويتم الوصول إلى مستوى ثابت في البلازما بعد ٧-١٠ أيام، ويمكن زيادة الجرعة على مدى

أسبوعين. والجرعة اللازمة للحفاظ على تركيز ثابت في الدم عادة تعادل ٤٠٠-٦٠٠ مجم في اليوم مع الأشخاص البالغين وجرعة قدرها ٤-٨ مجم/كجم في اليوم مع الأطفال.

### الآثار الجانبية المحتملة

من الآثار الجانبية التي قد تحدث جراء استخدام الزونيساميد: النعاس، وعدم انتظام حركة الجسم، وفقدان الشهية للطعام، والتعب، والدوخة. كما قد يسبب حرقاناً أثناء التبول، وقد يميل لون البول إلى اللون الأحمر، أو الداكن. ومن خلال التجارب السريرية التي عملت في الولايات المتحدة الأمريكية فقد تبين أن ما يعادل ١,٥٪ من الأشخاص تكون لديهم حصوة في الكلى بسبب استخدام عقار الزونيساميد. والغريب أن حصوة الكلى لم يلاحظ حدوثها في المرضى الذين يستخدمون هذا العقار في اليابان.

### تفاعلات عقار الزونيساميد مع الأدوية الأخرى

لا يحفز عقار الزونيساميد أنزيمات الكبد؛ ولذلك لا يظهر أن هذا العقار يؤثر على استقلاب الأدوية الأخرى. ومع ذلك، المرضى الذين يستخدمون الفينيتوين أو الكاربامازين مع الزونيساميد لوحظ أن فترة نصف العمر للزونيساميد لديهم تعادل ٣٠ ساعة تقريباً. ومن ناحية أخرى يمكن أن يعوق عقار اللاموتريجين إخراج الزونيساميد.

### الأشكال الصيدلانية

زونيساميد

المتوفر بالاسم العلمي: بعض الجرعات

المتوفر بالاسم التجاري: زونيقران (Zonegran) كبسولات ٢٥، ٥٠، ١٠٠ مجم.

الجدول رقم (٤). التفاعلات المهمة طبيياً لأدوية الصرع مع الأدوية الأخرى.

الدواء والأيزوزايم	المستوى يزيد باستخدام	المستوى يقل باستخدام	التأثير على الأدوية الأخرى	
			يزيد	يقل
كاربامازين	إريثرومايسين	كلونازيبام		
CYP3A4/5sub+ind	كلاريثرومايسين	إيثو سكسيمايد		
CYP2D6 ind	آيزونيازيد	بريميديون		
CYP2C9 ind	ساميتيدين	فالبرويت		
CYP1A2 i	ديلتيازيم	توبراميت		
CYP2C19	فيراباميل	فينيتوين		
		فينوباريتال		
		حجوب منع الحمل		
		ريفامبين		
		كيتوكونازول		
		ورفارين		
إيثو سكسيمايد CYP 3A4 sub		كاربامازين		
		فينوباريتال		
		فينيتوين		
		بريميديون		
فيلباميت CYP2C19blk		فينيتوين	فينيتوين	
		فينوباريتال	فالبرويت	كاربامازين
		كاربامازين	كاربامازين	
		إيبوكسيد		
قابابتين				
لا يوجد استقلاب				
كبدى				

تابع الجدول رقم (٤).

التأثير على الأدوية الأخرى		المستوى يقل	المستوى يزيد	الدواء والأيزوزايم
يقل	يزيد	باستخدام	باستخدام	
	فينيتوين كاربامازين		فالبرويت	لاموتريجين
				ليفيتيراسيتام لايوجد استقلاب كبدية ذو أهمية
		فينيتوين كاربامازين		فينوباريتال/ بريمدون CYP1A2,2B6,2C8-10 3A4, 3A5-7 ind
توبراميت				
كاربامازين				
فينوباريتال				
بريميدون				
فالبرويت				
حبوب منع الحمل				
كوينيدين				
كيتوكونازول				
إتراكونازول				
الكورتيكوستيرويدات				
ورفارين				
سايكلو سبورين				
		كاربامازين		زونيساميد
		فينيتوين		CYP 2C19 sub
		فينوباريتال		CYP 2D6 sub
				CYP 3A4 sub

تابع الجدول رقم (٤).

التأثير على الأدوية الأخرى		المستوى يقل	المستوى يزيد	الدواء والأيزوزايم
يقل	يزيد	باستخدام	باستخدام	
				بريقابالين
				لا يوجد استقلاب كبدي
				توبراميت
				CYP 3A sub
	فينيتوين	كاربامازيبين	فينيتوين	
		كاربامازيبين		
		فينيتوين		تياقبين
		فينوباربيتال		
	فينيتوين	كاربامازيبين		أو كسكاربازيبين
	فينوباربيتال	فينيتوين		CYP 3A4,5-7 ind
	بريميدون	فينوباربيتال		CYP 2C19 blk
	فالبرويت			
	حبوب منع الحمل			
	ورفارين			
	كيتوكونازول			
	كلونازيبام			
	إيثوسكسيمايد			
	توبراميت	فالبرويت	توبراميت	فينيتوين
	كاربامازيبين	كاربامازيبين	كلورامفينيكول	CYP 2C9,2C19
	فينوباربيتال	فينوباربيتال	سايमितيدين	sub+ind
	بريميدون	ريفامبين	آيزونيازيد	CYP 3A4/5 ind
	فالبرويت	ديازوكساييد	أوميبرازول	CYP 2D6 ind
	حبوب منع الحمل		فلوكونازول	CYP 2A2 ind
	ورفارين		رانيتيدين	
	الكورتيكوستيرويدات		أميودارون	

تابع الجدول رقم (٤).

التأثير على الأدوية الأخرى		المستوى يقل	المستوى يزيد	الدواء والأيزوزايم
يقل	يزيد	باستخدام	باستخدام	
	لاموتريجين	فينيتوين		فالبرويت
إيثوسكسيمايد	فينوباريتال	كاربامازين		2C9 blk
	كاربامازين	فينوباريتال		
	كاربامازين	بريميديون		
	إيبوكسيد	مركبات		
		السليسلت		

ملاحظة:

الأيوزايمات عبارة عن أنزيمات في الكبد مهمتها استقلاب أدوية الصرع

المذكورة آنفاً.

## المراجع العلمية

- Backonja MM: Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(5 Suppl 2): S14-17.
- Benbadis SR, Tatum WO IV, Vale FL.: When drugs don't work: an algorithmic approach to intractable epilepsy. *Neurology* 2000;55:1780-4.
- Benbadis SR, Chelune GJ, Stanford L, Vale F, Outcome and complications of epilepsy surgery. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3d ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Bourgeois BF: New antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1998;55:1181-83.
- Brain S.: Meldrun Update on the mechanism of Action of AED s. *Epilepsia* 1996; 37(suppl.6): S4-S11.
- Cascino GD : "Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment". *Mayo Clinic Proc* 1994; 69:1199-1211.
- Carig CR. Anticonvulsant Drugs In: Craig CR and Stitzel RE, eds. *Modern Pharmacology Vol 4*, London: Little Brown and Company, 1994: 413-24.
- Engel J Jr: "Surgery for seizures". *NEJM* 1996; 334(10):647-52.
- Engel J.: Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998;39: 1014-7.
- Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. Palm Desert International Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies, 1992. Indian Wells, Calif. 2d ed. New York: Raven, 1993.

- “Epilepsy: aetiology {sic}, epidemiology and prognosis”. World Health Organization. February 2001.
- Foldvary-Schaefer N, wyllie E. Epilepsy. In: Goets, CG. Textbook of Clinical Neurology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. Chap 52.
- Hauser WA, Hesdroffer DC, eds: Epilepsy: Frequency, Causes, and Consequences. New York, Demos, 1990.
- Leppik.E. Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future; *Epilepsia* 1994; 35 (suppl.4): S29-S40.
- Levy RH: Antiepileptic Drugs, 5th ed. Lippincott Williams Wilkins, 2002.
- Marson A.G, Kadir Z.A, Hutton J.L, and Chadwick D.W. The New AED 5: A Systemic Review of their efficacy & Tolerability. *Epilepsia* 1997; 38(8): 859-80.
- McAulcy JW. Anderson GD: Treatment of epilepsy in women of reproductive age: Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002;41: 559.
- Michals, K., Matalon, R.: “Phenylalanine metabolites, attention span and hyperactivity”. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(2): 361-65.
- Morris GL 3d, Mueller WM.: Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05 *Neurology* 1999; 53: 1731-5 {Published erratum appears in *Neurology* 2000 Apr 25;54: 1712}.
- Nordli Jr, Douglas R; Maxine M. Kuroda, J, Dorcas Y. Koenigsberger D, Lawrence J., Harlan J., William T. Darryl C.: “Experience with the ketogenic diet in infants”. *Pediatrics* 2002; 108 (1): 129-33.
- Samren E, Duijn,V, Christiaen,G.: Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46 (5):739-46.
- Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O’Dwyer J. Sperling. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999;40: 1721-26.
- Spenser SS. Seizures and Epilepsy. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007: chap 426.

Temkin O. The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology, 2nd edition, revised. Baltimore and London, Johns Hopkins Press, 1971.

Tomson T, Hiilesmaa V. :Epilepsy in pregnancy. BMJ. 2007 Oct 13;335(7623): 769-73.

Wallace SJ: Newer antiepileptic drugs: Advantages and disadvantages. Brain Dev 2001;23:277-83.