

نگاهی دوباره به فارماکولوژی اصلی‌ترین داروهای ضد صرع

مقدمه: واژه صرع (epilepsy) به گروهی از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی اطلاق می‌شود که همگی در بروز ناگهانی و تکرارشونده تشنجات (seizures) مشترک هستند. این تشنجات با تخلیه غیرطبیعی و شدید نورون‌های مغزی همراه بوده و با استفاده از الکترانسفالوگرام (EEG) قابل ثبت می‌باشند. حدود یک صد سال پیش جان جاکسون اظهار داشت که این تشنجات ناشی از تخلیه که گاه، ناگهانی، شدید و سریع ماده خاکستری بوده و زمانی که موج تحریکی از کانون حمله به دیگر نواحی مغز سرایت نماید حمله تشنجی موضعی به یک حمله عمومی یا ژنرالیزه تبدیل خواهد گشت. در حالیکه عوامل مختلفی می‌توانند باعث بروز صرع شوند لیکن در اکثر موارد بیماری صرع یک منشأ وراثتی و ایدئوپاتیک داشته و لذا غیرقابل درمان بوده و در بهترین صورت با استفاده از داروها فقط قابل کنترل خواهد بود. براساس آمار بین‌المللی ۵ درصد از افراد جامعه می‌توانند حداقل یک بار

● هیپریپلازی لثه‌ها،
آنمی مگالوبلاستیک، نرمی
استخوان و هیپرسوتیسم از
عوارض جانبی درازمدت فنی
توئین هستند.

در زندگی دچار تشنج شده باشند اما فقط ۱۰٪ این افراد یعنی ۰/۵ درصد از افراد جامعه معمولاً به صرع مبتلا خواهند گشت. براین اساس صرع شایع‌ترین اختلال جدی نورولوژیک می‌باشد. از طرف دیگر صرع یک بیماری هتروژن بوده و انواع مختلف دارد. علائم بالینی موجود در بیمار و همینطور تغییرات انسفالوگرافیک در انواع مختلف متفاوت بوده و درمان دارویی بیمار نیز می‌بایست پس از تشخیص دقیق نوع صرع انجام پذیرد. سابقه به کارگیری داروها در کنترل حملات صرعی به سال ۱۸۵۷ برمی‌گردد که برای اولین بار برومایدها معرفی شدند. سپس در سال ۱۹۱۲ فنوباریتال و ۱۹۳۸ فنی‌توئین معرفی شدند و تأثیر به‌سزایی در کنترل صرع را به همراه آوردند و تا به امروز نیز به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سالهای بعدی داروهای متعدد دیگری سنتز و مورد ارزیابی قرار گرفتند که در این میان فقط چند دارو توانستند جایگاه ویژه و مهمی در درمان صرع پیدا نمایند. به‌غیر از فنوباریتال و فنی‌توئین داروهایی چون کاربامازپین، اتوسوکسمید و والپروئیک اسید

داروهایی هستند که ارکان اساسی دارودرمانی صرع را تشکیل می‌دهند. در این نوشتار اثرات فارماکولوژیک این پنج دارو به‌شکلی مروری و اجمالی و با تأکید بر عوارض جانبی سمی آنها مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

فنوباریتال: اولین داروی آلی ضد صرع است که در سال ۱۹۱۲ معرفی و تاکنون به‌طور مؤثر در درمان صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد. فنوباریتال دارویی است مؤثر در کنترل تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک. علاوه بر این به‌طور گسترده در کنترل تشنجات ناشی از تب در کودکان و همینطور حملات پی در پی تشنجی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علیرغم مطالعات متعدد مکانیزم اثر فنوباریتال هنوز به‌درستی مشخص نشده است لیکن مصرف این دارو موجب بروز یک دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی گردیده و از طرف دیگر مشخص شده است که فنوباریتال اثرات ضد تشنجی آمینواسید مهاری گابا را در مغز تقویت می‌نماید. در سیستم اعصاب مرکزی گابا با نشستن بر روی گیرنده‌های اختصاصی خود (GABA-A) موجب هدایت یون کلر به درون سلول عصبی و بروز حالت هیپریپلاریزاسیون می‌شود. از این طریق آستانه تحریک‌پذیری بالا رفته و مغز در مقابل عوامل تحریکی تشنج‌زا محافظت می‌گردد. شایع‌ترین عارضه ناخواسته این دارو، حالت خواب‌آلودگی است که در ابتدای درمان با این دارو در همه بیماران ظاهر شده اما در درازمدت نسبت به این اثر تحمل ایجاد می‌شود. در بعضی بچه‌ها مصرف فنوباریتال

ممکن است منجر به تحریک‌پذیری و فعالیت بیش از حد گردد در حالیکه در سالمندان عوارضی چون اغتشاش شعور و بی‌قراری گزارش شده است. بثورات پوستی از دیگر عوارض فنوباربیتال است که در ۱ تا ۲ درصد از بیماران ممکن است دیده شود. در اکثر بیماران یکی از عوارض درازمدت این دارو بروز اختلال در متابولیسم فولات و ویتامین D و به دنبال آن آنمی مگالوبلاستیک و نرم استخوانی می‌باشد. آنمی احتمالاً به دلیل کاهش جذب گوارشی فولات یا تسریع در دفع آن بوده و نرم استخوانی نیز به علت تسریع متابولیسم ویتامین D در بدن می‌باشد. علت این امر اثر القایی فنوباربیتال بر آنزیمهای سیتوکروم P450 می‌باشد که در امر متابولیسم ویتامین D نقش دارند. با غلظتهای بالاتر از حد درمانی، این دارو موجب بروز نیستاگموس و عدم هماهنگی حرکات عضلانی می‌گردد. با مقادیر سمی فنوباربیتال موجب دپرسیون تنفسی، کوما و مرگ می‌شود. فنوباربیتال از جمله داروهایی است که تداخلات دارویی مهمی دارد. علت این امر توان بسیار بالای این دارو جهت القاء آنزیمها و بالابردن توان متابولیکی کبد می‌باشد. القاء آنزیمی ناشی از فنوباربیتال موجب تسریع متابولیسم داروهای متعدد از جمله خود فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، کلرامفنیکل، وارفارین و... می‌شود. پرواضح است که این افزایش در سرعت متابولیسم نتجتاً موجب کاهش غلظت پلاسمایی آن داروها و مشکلات درمانی خواهد گشت.

● مسمومیت با فنوباربیتال موجب دپرسیون تنفسی و کوما میشود.

فنی‌توئین: فنی‌توئین در کنترل بسیاری از انواع تشنجات به خصوص تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک مؤثر بوده و به طور گسترده به کار گرفته می‌شود. این دارو در کنترل تشنجات آپسنس بی‌تأثیر است. علاوه بر این به لحاظ اثرات فارماکولوژیک، از آن در تسکین دردهای عصب سه قلو و در درمان آریتمی نیز استفاده می‌نمایند.

بدون ایجاد دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی، فنی‌توئین اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌نماید. این دارو از بروز حداکثر فعالیت تشنجی و همینطور گسترش فعالیت تشنجی از کانون حمله به سایر نواحی مغز جلوگیری می‌کند. این اثرات احتمالاً به دلیل اثر تثبیت کننده دارو بر غشاء سلولهای تحریک‌پذیر نظیر سلولهای عصبی و قلبی می‌باشد. چگونگی ایجاد این اثرات نیز به وقفه کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ نسبت داده شده است.

فنی‌توئین از جمله داروهایی است که کینتیک حساس، پیچیده و مشکل آفرینی دارد. جذب خوراکی دارو متغیر، آهسته و در مواردی ناقص می‌باشد. تفاوت‌های چشمگیری در زیست دستیابی فرمولاسیونهای مختلف آن گزارش شده است و به همین لحاظ تأکید شده است که پس از کنترل شدن بیمار با یک براند

هیپوپروترومینی می باشد که علت آن کاهش ویتامین K و پروتئینهای وابسته به آن می باشد. فنی توئین بر سیستم آندوکراین نیز بی تأثیر نبوده و آزادسازی ADH و انسولین را کاهش می دهد. رابطه نسبتاً خوبی بین غلظت پلاسمایی فنی توئین و اثرات بالینی آن وجود دارد بدین ترتیب که بین غلظت های ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر، دارو دارای اثرات درمانی و در غلظت های بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر نشانه های سمی دارو به صورت وابسته به غلظت به صورت نیستاگموس، آتاکسی و لتارژی به ترتیب ظاهر می شوند. لنف آدنوپاتی از عوارض نادر دارو می باشد.

● در مسمومیت با فنی توئین یا کاربامازپین، فرکانس تشنجات افزایش می یابد.

به طور کلی در مسمومیت حاد نشانه های موجود مربوط به اختلالات مخچه ای و وستیبولار می باشد. از مهمترین عوارض مسمومیت با فنی توئین می تواند همانا تشدید تشنجات باشد. دیگر نشانه های مسمومیت شامل تغییرات رفتاری، هیپراکتیویته، تیرگی شعور، گیجی، خواب آلودگی و توهم، تاری دید، میدریاز، فلج عضلات چشم و حساس شدن رفلکسهای تاندونی می باشد. البته اثرات سمی فنی توئین می تواند وابسته به روش مصرف نیز باشد به نحوی که اگر در درمان حملات پی درپی صرعی یا آریتمی، تزریق داخل وریدی دارو با سرعت زیاد انجام شود مهمترین نشانه

خاص دیگر محصول کارخانه دیگری مورد استفاده قرار نگیرد. فنی توئین اتصال پروتئینی بالایی داشته و به آلبومین متصل می گردد و از جمله داروهایی است که از این نظر نیز می تواند مشکلاتی را داشته باشد. در افراد مبتلا به هیپوآلبومینمی درصد بالاتری از دارو به صورت آزاد درآمده و به همین لحاظ احتمال تشدید اثرات فارماکولوژیک - توکسیکولوژیک دارو نیز وجود خواهد داشت. راه عمده دفعی فنی توئین از بدن متابولیزم کبدی می باشد و کمتر از ۵ درصد دارو در ادرار دفع می شود. همچون فنوباریتال این دارو نیز اثرات القاء آنزیمی دارد اما به نظر میرسد که اثر القایی فنی توئین ضعیف تر از فنوباریتال باشد.

از نظر عوارض جانبی - سمی نیز فنی توئین دارویی است که اهمیت خاصی دارد. عوارض جانبی حاد شایع این دارو همچون سایر داروهای ضد صرع شامل اختلالات گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و بی اشتهاهی است که بتدریج از بین می روند. عوارض جانبی شایع ناشی از مصرف درازمدت فنی توئین شامل هیپرپلازی لثه ها، نرمی استخوان، آنمی مگالوبلاستیک و هیرسوتیسم می باشد. هیپرپلازی لثه که احتمالاً به دلیل اختلال در متابولیزم کلاژن است بیشتر در بچه ها و نوجوانان دیده می شود. نرمی استخوان احتمالاً به دلیل القاء آنزیمی و تسریع در متابولیزم و دفع ویتامین D فعال می باشد در حالیکه بروز آنمی را به تغییرات حاصل در جذب و متابولیزم فولات نسبت داده اند. عارضه دیگر فنی توئین ایجاد

مسمومیت، آریتمی با یا بدون افت فشارخون و دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی خواهد بود. از نظر تداخلات دارویی، داروهایی نظیر ایزونیاژید، سایمتیدین، کلرامفنیکل و والپروات موجب کاهش متابولیزم فنی توئین در حالیکه فنوباربیتال و کاربامازپین متابولیزم آن را تسریع می‌نمایند. سالیسیلات‌ها، والپروات و سولفی‌سوکسازول با فنی توئین بر سر اشغال آلبومین رقابت خواهند نمود. فنی توئین به لحاظ داشتن اثر القاء آنزیمی می‌تواند موجب تسریع متابولیزم داروهای متعدد از جمله کاربامازپین و تتوفیلین گردد.

کاربامازپین: امروزه به عنوان داروی خط اول در کنترل طیف وسیعی از تشنجات به خصوص تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک به کار می‌رود، اما در کنترل تشنجات آپسنس بی‌تأثیر است. این دارو از نظر ساختمانی شباهت زیادی به ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای به خصوص ایمپیرامین داشته و از نظر اثرات فارماکولوژیک بسیار مشابه فنی توئین عمل می‌نماید. امروزه علاوه بر صرع، کاربامازپین به طور گسترده در کنترل دردهای عصبی نظیر درد عصب سه قلو یا دردهای ناشی از هرپس و همینطور به عنوان دارویی مؤثر در کنترل افسردگی دوقطبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● **اریترومایسین متابولیزم کاربامازپین را وقفه داده و غلظت پلاسمایی آن را به حد سمی می‌رساند.**

از نظر کینتیکی دارویی نسبتاً پیچیده است، از طریق خوراکی جذبی آهسته و نامنظم دارد. راه عمده دفع دارو از بدن متابولیزم و مهمترین متابولیت آن اپوکسید ۱۰، ۱۱ می‌باشد که از نظر فارماکولوژیک یک متابولیت فعال و فعالیت آن شبیه به خود کاربامازپین می‌باشد. غلظت آن در سرم و مغز ممکن است تا ۵۰ درصد غلظت کاربامازپین برسد. از نظر مکانیزم اثر و عوارض جانبی کاربامازپین شباهت زیادی به فنی توئین دارد، بدین ترتیب که اثرات آن از طریق وقفه کانال سدیم و به دنبال آن وقفه تخلیه‌های عصبی با فرکانس بالا در کانون حمله با کمترین تأثیر بر نورون‌های با فعالیت نرمال خواهد بود. عوارض جانبی شایع کاربامازپین شامل اختلالات گوارشی و عوارض نادر شامل واکنش‌های فوق حساسیتی، نظیر درماتیت، ائوزینوفیلی، لنف آدنوپاتی و بزرگی طحال می‌باشد. مسمومیت حاد با کاربامازپین می‌تواند منجر به کرختی، کوما، تحریک‌پذیری، تشنج و دپرسیون تنفسی گردد. علاوه بر این در مسمومیت مزمن احتمال بروز اختلالاتی نظیر خواب‌آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، دوبینی و تاری دید نیز وجود دارد. از نظر تداخلات دارویی، داروهایی نظیر فنوباربیتال و فنی توئین متابولیزم آن را تسریع در حالیکه اریترومایسین با وقفه متابولیکی موجب افزایش غلظت پلاسمایی و بروز مسمومیت با کاربامازپین می‌شود. کاربامازپین خود نیز از جمله داروهایی است که با القاء آنزیمهای کبدی می‌تواند موجب تسریع متابولیزم بعضی داروهای دیگر گردد.

● والپروئیک اسید موجب افزایش غلظت آنزیمهای کبدی در جریان خون می‌شود.

مهمترین عوارض آن مربوط به اثرات آن بر روی کبد باشد. والپروئیک اسید موجب افزایش غلظت آنزیمهای کبدی در جریان خون می‌شود که بعضاً ممکن است طی چند ماه اول نشانه بالینی خاصی در بیمار مشاهده نشود. یکی از عوارض نادر ولی مهم اسید والپروئیک بروز هپاتیت حاد و گاه کشنده می‌باشد. کودکان زیر ۲ سال سن که به طور همزمان از دیگر داروهای ضد صرع نیز استفاده کرده‌اند بیشتر در معرض ابتلا به این عارضه بوده‌اند. پانکراتیت حاد و افزایش غلظت آمونیاک خون از دیگر عوارضی می‌باشند که به والپروئیک اسید نسبت داده شده‌اند. در زمینه تداخلات دارویی والپروئیک اسید می‌توان به وقفه متابولیزم فنوباریتال و فنی‌توئین و افزایش غلظت این داروها در خون اشاره نمود. مصرف همزمان والپروئیک اسید و کلونازپام ممکن است منجر به بروز حملات پی در پی صرعی گردد.

● فنی‌توئین اثرات ضد تشنجی خود را بدون ایجاد دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کند.

اتوسوکسمید: خط اول درمان در کنترل تشنجات نوع آپسنس به حساب می‌آید. مکانیزم اثر آن هنوز به درستی مشخص نشده است لیکن گمان می‌رود که از طریق انسداد کانالهای کلسیمی اعمال اثر نمایند. از طریق خوراکی به خوبی جذب شده و حداکثر غلظت

والپروئیک اسید: والپروئیک اسید یک اسید کربوکسیلیک ساده است که املاح آن به صورت داروهای ضد تشنج به کار می‌روند. این دارو دارای طیف اثربخشی وسیع بوده و در کنترل انواع تشنجات پارشیال و ژنرالیزه مؤثر می‌باشد. برخلاف داروهای فوق‌الذکر این دارو در کنترل حملات آپسنس نیز بسیار مؤثر می‌باشد. مکانیزم‌های اثر متعددی را برای این دارو قائل شده‌اند که از آن جمله می‌توان به تداخل با کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ، افزایش سطح آمینواسید مهاری گابا در مغز و یا افزایش غلظت اجسام ستونی در خون اشاره نمود. والپروئیک اسید در بدن تبدیل به متابولیت‌های متعدد می‌گردد که در این میان متابولیت ۲-ان والپروئیک اسید متابولیتی فعال می‌باشد. والپروئیک اسید از طریق خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب می‌شود. از جمله داروهایی است که اتصال پروتئینی بالا و قابل توجهی از نظر تداخلات دارویی دارد. جهت دفع از بدن تقریباً تمامی دارو متابولیزه می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی والپروئیک اسید شامل اختلالات کوارشی گذرا، اثرات مرکزی نظیر آتاکسی و ترمور و عوارض دیگر نظیر بثورات جلدی، آلورپیسی و گاه تحریک اشتها می‌باشد. اما شاید

پلاسمایی آن معمولاً بعد از سه ساعت ظاهر می‌شود. اتصال پروتئینی بالایی ندارد. دفع آن از بدن از هر دو طریق کلیوی و متابولیزم انجام می‌گیرد، که حدوداً ۲۵٪ بدون تغییر از طریق ادرار و مابقی تحت تأثیر آنزیمهای میکروزومال کبدی متابولیزه و دفع می‌گردد. عوارض جانبی - سمی آن شامل اختلالات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی و عوارض مرکزی شامل خواب آلودگی، لتارژی، افوری، دوران سر، سردرد و سکسکه گزارش شده‌اند. نسبت به عوارض فوق تا حدودی تحمل ایجاد می‌شود. از دیگر عوارض اتوسوکسمید می‌توان به نشانه‌های شبه پارکینسونی، فرار از نور، بی‌قراری، اضطراب و عدم تمرکز اشاره نمود. این قبیل عوارض بیشتر در بیمارانی دیده شده است که سابقه ابتلاء به اختلالات روانی نیز داشته‌اند. بروز کهیر، سندرم استون - جانسون، لوپس - اریتماتوز و اختلالات خونی نظیر ائوزینوفیلی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی آپلاستیک نیز به دارو نسبت داده شده‌اند.

فوق‌الذکر که اساسی‌ترین داروها در کنترل بیماران صرعی به شمار می‌آیند داروهای دیگری نیز موجود که بر حسب نیاز به کار گرفته می‌شوند. در این زمینه می‌توان به کلونازپام و دیازپام، پریمیدون، تریمتادیون و استازولامید اشاره نمود. علاوه بر این در دو دهه گذشته چندین داروی جدید ضدصرع معرفی شده‌اند که در این راستا می‌توان از عمده‌ترین آنها یعنی لاموتریژین، ویکاباترین و گاباپنتین نام برد. عمده این داروها جهت کنترل تشنجات پارشیال مقاوم به کار می‌روند. اما علیرغم انتظارات اولیه متأسفانه هیچکدام از این داروها نتوانسته‌اند خلاء موجود را پرکنند و اظهار نظر در مورد اثربخشی و عوارض جانبی آنها نیاز به زمان دارد. مسئله اصلی در دارودرمانی صرع مقاوم بودن حدوداً ۲۵ درصد از بیماران به داروهای موجود می‌باشد. از طرف دیگر از جاشیکه صرع یک بیماری مزمن می‌باشد لذا داروی مناسب دارویی خواهد بود که علاوه بر کنترل تشنجات بیمار، در درازمدت نیز عوارض جانبی قابل‌تحملی داشته باشد.

منابع:

- Gilman, S.: Advances in neurology (part two - epilepsy). New Engl. J. Med. 326: 1671-1676, 1992
- Rall W.R & Schleifer, L.S.: Drugs effective in the therapy of the epilepsies. in Goodman Gilman et al eds.) The pharmacological basis of therapeutics. 8 th. ed. pp 436-462, 1990.
- Shorvon, S.D.: Epilepsy Octet. The lancet 336: 93-96, 1990.

● کاربامازپین از نظر ساختمانی شباهت زیادی به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به خصوص ایمی‌پرامین داشته و از نظر اثرات فارماکولوژیک بسیار مشابه فنی‌توئین عمل می‌نماید.

داروهای دیگر: در کنار پنج داروی