

ترجمه: دکتر حمید صدری

مبارزه با صرع



صرع بیماری است که هیچ گونه علامت فیزیکی را تا زمان وقوع یک حمله تشنجی نشان نمی‌دهد، اگرچه علامت اصلی آن که به غش معروف است می‌تواند هشدار دهنده باشد. این حقیقت که برخی از افراد مشهور، از ژولیوس سزار گرفته تا آلفرد نوبل دارای صرع بوده‌اند نشان می‌دهد که این بیماری همراه با از دست دادن توانایی‌های فکری نمی‌باشد. صرع را می‌توان به صورت یک بیماری

مزمن و عودکننده عصبی که مرتبط با فعالیت و دشارژ الکتریکی غیرطبیعی در منطقه آسیب دیده مغز می‌باشد، تعریف کرد.

این آسیب می‌تواند به دلیل ترومای تولد، اختلال متابولیکی و یا عدم تعادل در فعالیت نوروترانسمیترهای سیستم عصبی مرکزی باشد. صرع با شروع دیررس در بالغین می‌تواند به دلیل ضربه‌ها و یا تومورهای مغزی باشد. تشنجهای از لحاظ شدت و نوع تفاوت داشته و می‌توانند به اشکال صرع بزرگ (Grandmal)، صرع کوچک (Petimal)، صرع میوکلونیک و صرع منطقه‌ای (Facal or Partial)، تقسیم‌بندی گردند. حمله‌های صرعی مهم با اسپاسم عمومی عضلانی و از دست دادن هوشیاری مشخص می‌شوند و بلعکس حمله‌های صرع کوچک که در بچه‌ها اتفاق می‌افتد با لحظاتی از عدم توجه یا از دست دادن نسبی هوشیاری به مدت چند ثانیه مشخص می‌شود. این حملات می‌تواند به شکل یک جواب نامربوط و یا عدم پاسخ‌دهی از طرف بیمار باشد که متعاقب آن بهبودی سریع و بدون بیاد آوردن حمله را به دنبال دارد.

صرع با داروهایی که توانایی مغز را در پاسخ به محرک‌های مولد تشنج تغییر داده و مانع و یا کاهش دهنده دشارژ الکتریکی مغز بوده و یا مانع گسترش دشارژ به نورون‌های دیگر می‌باشند، درمان می‌شود.

داروی ضدصرع ایده‌آل باید ضمن سرکوب تمام تشنجهای صرعی شکل، بدون عوارض جانبی باشد. البته چنین دارویی هنوز در انتظار کشف قرار داشته و در حال حاضر دستیابی به حداکثر پاسخ درمانی ممکن است از طریق

استفاده از یک رژیم چند دارویی متعادل و دقیق حاصل گردد.

از آنجایی که صرع یک بیماری مادام‌العمر بوده، به درمانی طولانی مدت نیاز دارد ولی در گذشته تنها داروی موجود پتاسیم برماید بوده است. اولین داروی ضدصرع با ارزش واقعی درمانی فنوباریتون بود. این دارو در سال ۱۹۱۱ به عنوان یک آرامبخش و خواب‌آور معرفی شد ولی بزودی خاصیت ضدتشنجی ارزشمند آن کشف گردید. امروزه هنوز در درمان صرع و معمولاً به عنوان جزیی از درمان چند دارویی بکار می‌رود.

بعدها متیل فنوباریتون و براین اساس که اثر خواب‌آوری کمتری دارد برای درمان صرع معرفی گردید. گرچه در حقیقت اثر ضدصرعی آن مربوط به متابولیسم آهسته آن در بدن به فنوباریتون بوده و امروزه هنوز که گاه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● صرع را می‌توان به صورت یک بیماری مزمن و عود کننده عصبی که مرتبط با فعالیت و دشارژ الکتریکی غیرطبیعی در منطقه آسیب دیده مغز می‌باشد، تعریف کرد.

در جستجو برای یافتن داروهای ضدصرع جدید با فعالیت اختصاصی بیشتر، ابتدا توجه به طرف ترکیباتی بود که از لحاظ ساختمانی مشابه فنوباریتون بودند. این امر باعث شد تا در سال ۱۹۲۳ فنی‌توئین یا دی‌فنیل‌هیدانتوئین معرفی گردد. این دارو در کنترل بیشتر انواع صرع به غیر از صرع کوچک مؤثر است. در

هنگام مصرف به علت غیرخطی بودن دفع آن از بدن و بروز تغییرات شدید در غلظت پلاسمایی، کنترل دقیق دوز دارو امری ضروری است و علیرغم داشتن عوارض جانبی، فنی‌توئین هنوز مصرف زیادی دارد. در سال ۱۹۵۲ پرمیدون معرفی شد که از لحاظ الگوی اثر مشابه فنی‌توئین است و در حقیقت اثر ضدصرعی این دارو نیز تا حدی مربوط به تبدیل متابولیکی آن به فنوباریتون می‌باشد.

کاربامازپین در ابتدا برای درمان درد عصب سه قلو معرفی شد. این دارو شباهت ساختمانی با فنی‌توئین داشته و بعدها مشخص شد که فعالیت ضدصرعی آن مربوط به حضور گروه کارباموئیل است.

امروزه این دارو به عنوان داروی انتخابی برای درمان بیشتر انواع صرع به جز صرع کوچک مصرف می‌شود. برخلاف فنی‌توئین، در مورد کاربامازپین یک ارتباط خطی بین دوز اثر دارو و غلظت پلاسمایی آن وجود دارد. بنابراین کاربامازپین ضریب اطمینان گسترده‌تری داشته و اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی راهنمای مناسبی برای مشخص کردن حداکثر دوز اثر است. به نظر می‌رسد که اثر ضدصرعی داروی مذکور به واسطه پیوند اختصاصی با کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ باشد. بعد از این پیوند، کانال‌های سدیمی تثبیت و غیرفعال شده و جریان سدیم مهار می‌شود. با این وجود رابطه تنظیم کانال‌های سدیمی با حملات صرعی هنوز نامشخص است. در صرع Absence یا صرع کوچک داروهای انتخابی سوکسین ایمیدها و سدیم والپروات می‌باشند. نماینده خانواده سوکسین

ایمیدها، اتوسوکسیمید است که از لحاظ ساختمان شیمیایی با هیدانتوئین‌ها شباهت داشته ولی از نظر فارماکولوژیک متفاوت است. این دارو فقط در درمان صرع کوچک بکار می‌رود و این تفاوت می‌تواند مربوط به اثر بلوکه کردن انتخابی دارو بر روی کانال‌های کلسیمی تیپ A باشد که به مقدار زیاد در نورون‌های تالامیک یافت می‌شوند.

● از آنجا که صرع یک بیماری مادام‌العمر بوده، به درمان طولانی مدت نیاز دارد. ولی در گذشته تنها داروی موجود پناسیم بروماید بوده است.

سدیم والپروات از این جنبه که علاوه بر اثر روی صرع کوچک بر روی انواع حالات تشنجی مؤثر است از دیگر داروها متفاوت می‌باشد. ارزش این دارو به خصوص در بچه‌هایی است که به دلیل عقب‌ماندگی ذهنی و یا حساسیت مغزی علاوه بر صرع کوچک به دیگر انواع تشنجات نیز مبتلا باشند. مکانیسم اثر سدیم والپروات تداخل با کانال‌های سدیمی و دارا بودن مقداری اثر مهاري بر روی انتقال الکتریکی نورون‌ها است که باعث گسترده‌گی اثر ضدصرعی آن می‌شود.

یکی از نکات منفی درمان با والپروات نیمه عمر کوتاه دارو است و این به معنای دشواری رسیدن به سطح ثابت پلاسمایی می‌باشد، هرچند امروزه یک نوع فورمولاسیون آهسته رهش دارو معرفی شده است. این شکل دارویی دارای مقادیر مساوی سدیم والپروات و

والپروئیک اسید است و ادعا شده که با تجویز دوبار در روز آن غلظت پلاسمایی ثابت، راحت‌تر بدست می‌آید.

در سال‌های اخیر کنترل صرع به دلیل شناخت بهتر از پاتوفیزیولوژی بیماری پیشرفت زیادی کرده و شواهد زیادی مبنی بر رابطه صرع با عدم تعادل بین مکانیسم مهاري و تحریکی سیستم عصبی مرکزی ارائه شده است. محرک‌های آندوژن سیستم عصبی مرکزی شامل آمینواسیدهایی مانند آسپاراتات و گلوتامات بوده و یکی از ترکیبات مهاري اصلی، گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) می‌باشد. گیرنده‌های اختصاصی گابا در CNS مشخص شده‌اند و ارتباط نزدیکی با گیرنده بنزودیازپین‌ها دارند. بنزودیازپین‌ها نیز می‌توانند حملات صرعی را مهار کنند، گرچه برخی از آنها به دلیل بروز سریع تولرانس برای درمان معمولی صرع مناسب نیستند. البته آنها در موارد اضطراری بسیار مفید هستند بطوریکه دیازپام و لورازپام داروهای خط اول برای کنترل حملات پی در پی صرعی (STATUS EPILEPTICUS) می‌باشند. این حالت خطرناک بوده و نیاز به درمان وریدی سریع دارد. به نظر می‌رسد که بنزودیازپین‌ها باعث تقویت پیوند گیرنده‌های گابا می‌شوند. این پیوند باعث افزایش پایداری غشاء سلولی و کاهش پاسخ سیناپسی به عوامل تحریکی می‌گردد. از طرف دیگر کمبود گابا این پاسخ‌ها را افزایش می‌دهد. برپایه این تفکر که حملات تشنجی تظاهرات کمبود گابا هستند، درمان جان‌نشین گابا می‌تواند در کنترل صرع با ارزش باشد. البته گابا و برخی از آنالوگ‌های آن به

دلیل عدم عبور از سد خونی - مغزی به سیستم اعصاب مرکزی نرسیده و نمی‌تواند برای درمان بکار رود. راه حل دیگر بالا بردن سطوح گابا به صورت غیرمستقیم و توسط مهار تخریب متابولیکی گابا در بافت مغزی می‌باشد. آنزیم متابولیزه‌کننده اندوژن گابا، گاباترانس آمیناز بوده و تحقیقات در این زمینه منجر به کشف یک ترکیب مهاری انتخابی این آنزیم به نام ۴-آمینوهگزنوئیک اسید یا وگیمابترین شده است. وگیمابترین به صورت غیرقابل برگشت به گاباترانس آمیناز متصل شده و باعث افزایش سطح گابای مغز و متعاقباً اثر ضدتشنجی می‌گردد. این دارو اثر بسیار اختصاصی داشته و حتی در غلظت‌های تا ۲۰ برابر آنچه برای مهار گاباترانس آمیناز لازم است هیچ گرایشی برای آنزیم‌های دیگر موجود در پایانه‌های عصبی مانند آسپاراتات یا آلانین ترانس آمیناز ندارد. در حال حاضر وگیمابترین به عنوان داروی جانشین در بیماران صرعی که با دیگر داروها کنترل نمی‌شوند به کار می‌رود.

● **سدیم والپروات از این جنبه که علاوه بر اثر روی صرع کوچک بر روی انواع حالات تشنجی مؤثر است، از دیگر داروها متفاوت می‌باشد.**

یکی دیگر از داروهای جدید ضدصرعی گاباپنتن است که مورد توجه زیادی قرار گرفته است. این دارو در سال‌های گذشته به عنوان یک داروی ضداسپاسم قوی آزمایش شد، چرا که شباهت ساختمانی زیادی به باکلوفن دارد ولی

اخیراً متوجه اثر ضدتشنجی آن شده‌اند. گاباپنتن یک آنالوگ گابا با خصوصیات غیرعادی است زیرا فعالیت ضدتشنجی آن برخلاف آنچه به نظر می‌رسد رابطه‌ای با سیستم گابارژیک ندارد.

این دارو از سد خونی - مغزی عبور کرده و به نظر می‌رسد که به یک جایگاه خاص در CNS پیوند می‌شود. دارو اثری بر روی سطح مغزی گابا و یا فعالیت آنزیم گابا ترانس آمیناز ندارد. محل پیوند آن با گیرنده‌های بنزودیازپین‌ها تفاوت داشته و برخلاف برخی از داروهای ضدتشنجی به کانال‌های کلسیم و یا سدیم نورون‌ها متصل نمی‌گردد. الگوی کلی فعالیت گاباپنتن بیانگر این نکته است که این دارو با یک مکانیسم غیرمعمول اثر کرده و از لحاظ فارماکولوژیک با دیگر داروهای ضدصرع به دلیل جلوگیری از تشنجات تجربی ناشی از پنتیلن تترازول که یک آنتاگونیست گابا است متفاوت می‌باشد. آزمایشات بالینی نشان داده‌اند که گاباپنتن در کنترل تشنجات پارشیال در بیمارانی که به درمان‌های دیگر پاسخ نمی‌دهند مفید بوده و خواص بالقوه آن در درمان همراه دیگر داروها در دست تحقیق است. فعالیت در زمینه‌های دیگر و در جهت تولید پیش داروهای گابا که امکان متابولیزه شدن به گابا را در مغز داشته باشند منجر به سنتز پروگابید (PROGABIDE) گردید. راه حل دیگر در استفاده از داروهای است که بازجذب گابا را در CNS مهار می‌کنند. از مشتقات جدیدتر با این خصوصیت تیاگابین (Tiagobine) می‌باشد. مطالعات بر روی حیوانات اثر ضدتشنجی این ترکیبات را تایید

کرده و به نظر می‌رسد که این اثر از طریق پروتئین حامل گابا اعمال می‌گردد. برخی از آزمایشات بالینی نشان داده‌اند که تیاگابین می‌تواند در بیماران مبتلا به حملات صرعی مقاوم که به دیگر داروهای ضدصرعی پاسخ نمی‌دهند مفید باشد. تحقیقات در زمینه داروهای ضدصرع بسیار گسترده‌تر است. یک راه حل دیگر برای کنترل صرع استفاده از ترکیبات ضدفولات می‌باشد. شواهدی وجود دارد که اسیدفولیک ممکن است به طریقی در مکانیسم تشنجی نقشی داشته باشد چرا که فنوباریتون و فنی توئین هر دو قدری اثر ضدفولات دارند.

● **مشخص شده است که گلوتامات در مکانیسم ایجاد تشنج دخالت دارند. چندین آنتاگونیست گلوتامات سنتز شده‌اند که اثر مهاري بر روی شروع حملات و گسترش آنها دارند.**

کار روی این زمینه منجر به سنتز لاموتریژین (Lamotrigine) گردید. نکته به ظاهر متناقض این بود که مطالعات بعدی نشان داد که هرچند لاموتریژین اثر ضدفولات کمی در انسان دارد ولی از این جنبه که باعث تثبیت غشاء نورون‌ها می‌شود شبیه فنی توئین است. این تثبیت می‌تواند از طریق اثر بر روی کانال‌های سدیمی حساس به ولتاژ بوده و احتمالاً به نوعی در ارتباط با مهار آزاد شدن گلوتامات باشد. امروزه لاموتریژین از لحاظ بالینی در بیمارانی که به طور کامل با دیگر داروهای ضدصرع کنترل نمی‌شوند به رژیم

درمانی آنها اضافه می‌شود. مزیت این دارو این است که برخلاف فنوباریتون باعث القاء آنزیمی در کبد نمی‌شود. مشخص شده است که گلوتامات در مکانیسم ایجاد تشنج دخالت داشته و چندین آنتاگونیست گلوتامات سنتز شده‌اند که اثر مهاري بر روی شروع حملات و گسترش آنها دارند.

برخی از آنها بر روی جایگاه گیرنده N متیل D آسپاراتات اثر کرده و برخی دیگر بر روی گیرنده‌های AMPA اثر می‌کنند و نماینده این گروه جالب دارویی MK 801 , GYKI 52460 هستند. از دیگر داروهای جدید فلپامات (Felbamate) را می‌توان نام برد که مطالعات بیانگر توانایی آن در جلوگیری از حملات صرعی هستند. دارو شباهت زیادی به مپروبامات داشته و گرچه مکانیسم ضدصرعی آن هنوز کاملاً روشن نگردیده ولی آزمایشات امکان تداخل آن با کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را می‌دهند. از ترکیبات دیگری که در تنظیم کانال‌های سدیمی نقش دارند می‌توان رماسماید (Remacemide) زونی سماید (Zonicemide) و توپی رامیت (Topiramate) را نام برد.

اینکه چگونه تنظیم کانال‌های سدیمی نورون‌ها منجر به بروز اثرات ضد تشنجی می‌گردد هنوز به درستی روشن نیست و ممکن است مکانیسم اثر اصلی از بیش از یک راه فارماکولوژیک باشد.

منبع:

Fighting epilepsy; Manufacturing chemist; 8:20-23, 1994