

دکتر مرتضی ثمنی  
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

---

# فارماکوتراپی صرع

«قسمت دوم»

---

## مقدمه:

این بیماری، شاهد درمان صرع به روش منوتراپی در اکثر بیماران مصروع باشیم. بدین وسیله ضمن پیاده شدن روش صحیح درمان، بیماران کمتر در معرض عوارض جانبی داروها قرار گرفته، از تداخل اثر بین

قسمت اول مقاله فارماکوتراپی صرع را در شماره گذشته تقدیم خوانندگان محترم خود نمودیم. در این شماره قسمت آخر این مقاله تقدیم می‌شود و امید است که با توجه به نکات مهم اشاره شده درباره درمان

آنها جلوگیری شده، هزینه درمان کاهش یافته و از مصرف نابجای داروهای با ارزش که می‌توانند در بیماران دیگر «بجا» مصرف شوند، خودداری شده باشد.

● کاربامازپین اثر ضدمانیک - دپرسیو دارد و در بیمارانی که کربنات لیتیوم سودمند واقع نمی‌شود، می‌تواند پاسخ درمانی ایجاد کند.

### داروهای موثر در انواع صرع

به طوری که ملاحظه می‌شود حملات ابسنس به گروه خاصی از داروها پاسخ می‌دهند (اتوسوکسیماید، والپروات، کلونازپام) و تشنجات تونیک کلونیک عمومیت یابنده با گروه دیگری از داروها کنترل می‌شوند (کاربامازپین، فنیتوئین، والپروات، فنوباریتون

جدول (۱) داروهای خط اول و علی‌البدل برای انواع حملات صرعی را بهمراه محدوده غلظت درمانی دارو در خون (آزاد + باند) را نشان می‌دهد ولی این ارقام بعنوان ارقام مطلق برای همه بیماران نمی‌باشند.

صرع	داروی خط اول	غلظت درمانی $\mu\text{g/ml}$	داروی علی‌البدل	غلظت درمانی $\mu\text{g/ml}$
تونیک - کلونیک	کاربامازپین	۶-۱۲	فنوباریتال	۱۵-۳۵
	فنیتوئین والپروات	۱۰-۲۰ ۵۰-۱۰۰	پریمیدون	۶-۱۲
پارشیال (از جمله بعداً عمومیت یابنده)	کاربامازپین	۶-۱۲	فنوباریتال	۱۵-۲۵
	فنیتوئین اتوسوکسیماید	۱۰-۲۰ ۴۰-۱۰۰	پریمیدون والپروات	۶-۱۲ ۵۰-۱۰۰
ابسنس			(اگر GM هم وجود داشته باشد داروی انتخاب اول است)	
ابسنس آتیکال میوکلونیک آتونیک	والپروات	۵۰-۱۰۰	کلونازپام	۰/۰۱۳-۰/۰۷۲
	ولپروات	۵۰-۱۰۰	کلونازپام	۰/۰۱۳-۰/۰۷۲
	والپروات	۵۰-۱۰۰	کلونازپام	۰/۰۱۳-۰/۰۷۲
	والپروات	۵۰-۱۰۰	کلونازپام	۰/۰۱۳-۰/۰۷۲

جدول (۱)

## کنتراسپشن و حاملگی در خانمهای مصروع

از آنجائی که بعضی از داروهای ضدصرع، باعث ایندکشن آنزیمهای متابولیزه کننده استروژنها می شوند. لذا اثر قرصهای ضد حاملگی در این بیماران کاهش می یابد و لذا در این بیماران باید قرصهای با استروژن بالا مصرف شده یا از روشهای دیگر جلوگیری از حاملگی، استفاده شود.

ضمن حاملگی تقریباً در ۵۰٪ خانمهای مصروع، فرکانس حملات تغییر نمی کند ولی در ۲۵٪ آنها فرکانس حملات زیاد شده و در ۲۵٪ بقیه فرکانس حملات کم می شود. احتمال وقوع حملات یا حتی

### ● این نکته حائز اهمیت است که پس از کنترل حملات، باید درمان طولانی با داروهای ضدصرع آغاز گردد.

استاتوس اپی لپتیکوس همراه با هیپوکسی یا سایر تغییرات متابولیک، مادر مصروع و بچه او را در معرض خطر قرار می دهد.

از طرف دیگر، مادرانی که در اوایل حاملگی داروی ضد صرع دریافت می کنند، وقوع نقص های مادرزادی در بچه های آنها زیادتر می شود و از ۲ تا ۳ درصد برای *general population* به ۷ درصد افزایش می دهد. (به ویژه شکاف کام، لب شکری و ناهنجاریهای قلبی). البته وقوع حملات مکرر و نیز عوامل ژنتیکی می توانند تراژوژن باشند و تفکیک اثرات این عوامل با اثرات داروها مشکل می باشد. هیچ داروی ضد صرعی، صریحاً بعنوان ایجاد کننده نقص در نوزاد شناخته نشده و در مقابل هیچ داروی ضد صرعی نیز مطلقاً سالم شناخته نشده است. دلیل برای

و پریمیدون). حملات پارشیال کمپلکس که نسبت به درمان مقاوم ترند به داروهای گروه دوم پاسخ می گویند. اسپاسم های *infantil* حملات میوکلونیک و آتونیک گروهی از حملات هستند که درمان بر علیه آنها غالباً رضایت بخش نیست.

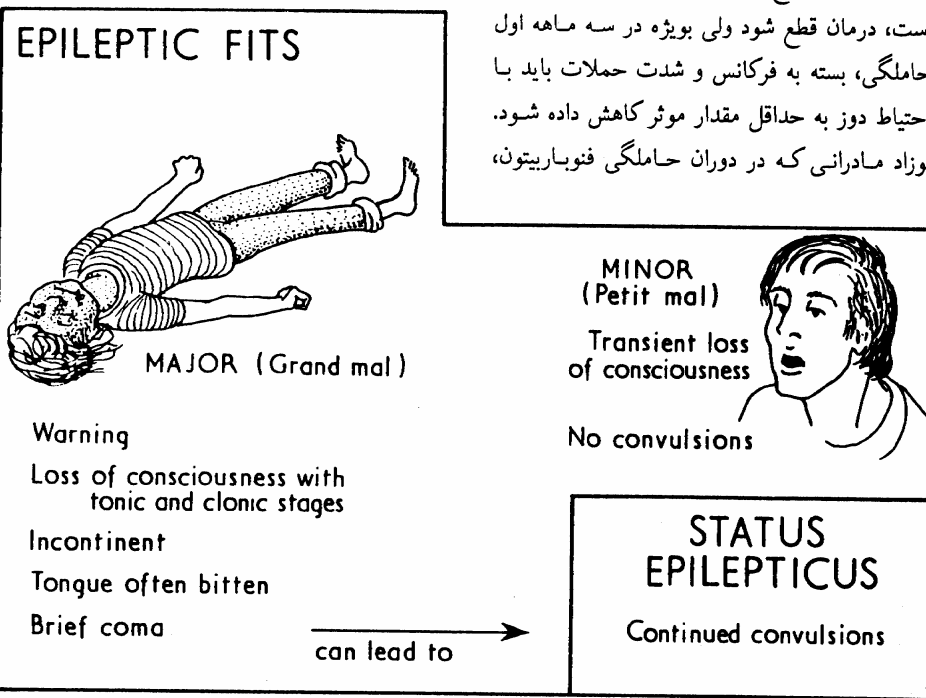
برای به حداقل رساندن سمیت داروئی، درمان با یک دارو (*single drug*) در نظر گرفته می شود. اگر حملات با غلظت پلاسمائی کافی کنترل نشود جانشین کردن داروی دوم به مصرف همزمان آن با داروی اول معمولاً ترجیح دارد ولی در مواقعی که دو یا چند نوع حمله همزمان در یک بیمار وجود داشته باشد درمان با چند دارو (*multiple - drug Therapy*) ممکن است نیاز باشد.

لاموتریجین بعنوان درمان *add - on* در حملات پارشیال و حملات تونیک - کلونیک *Secondarily generalised* که با داروهای ضدصرع دیگر کنترل رضایت بخش نمی شوند، تجویز می شود. بصورت قرصها ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرمی بنام *Lamictal* عرضه شده که در بزرگسالان و جوانان بالای ۱۲ سال، ۵۰ میلی گرم دوبار در روز در هفته اول مصرف می شود و دوز نگهدارنده آن معمولاً ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در دو دوز منقسم است. در بیمارانی که والپروات می گیرند دوز نگهدارنده ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز در دو قسمت خواهد بود. در بچه های زیر ۱۲ سال و افراد مسن، فعلاً بعلت کمبود اطلاعات لازم و کافی نباید مصرف شود. در بیمارانی که نسبت به این دارو آلرژی داشته یا آسیب کبدی و کلیوی دارند نباید مصرف شود. والپروات سدیم متابولیسم لاموتریجین را کاهش می دهد ولی داروهای ایجاد کننده ایندکشن آنزیمی مثل کاربامازپین و فنیوتوئین متابولیسم آنرا سرعت می بخشند. برای اجتناب از حملات راجعه، باید قطع مصرف این دارو در عرض ۲ هفته صورت گیرد.

● اثر جانبی عادی فنوباریتون تضعیف CNS است که منجر به خواب آلودگی می شود. این حالت در شروع درمان و یا به صورت پدیده وابسته به دوز در روزهای بعدی درمان اتفاق می افتد.

پریمیدون یا فنتیوتین می گیرند به کمبود فاکتورهای وابسته به ویتامین K دچار می شوند که منجر به هموراژی شدید در ۲۴ ساعت اول پس از تولد می شود که می تواند با تزریق ویتامین K به نوزاد بلافاصله پس از تولد یا به مادر قبل از زایمان جلوگیری شود. مادرانی که فنتیوتین و فنوباریتون می خورند تغییراتی در متابولیسم اسید فولیک آنها بوجود آمده و کمبود فولات در آنها ظاهر می شود که می تواند منجر به

تراتوژن بودن برای تری متادیون بیشتر است. اسپینایفیدا با اسید والپروئیک ایجاد شده و در مورد کاربامازپین، ایجاد متابولیت های حد واسط اپوکساید، احتمالاً در ایجاد مالفورمیشن جنین دخیلند. با مصرف توام کاربامازپین، والپروات، فنتیوتین یا فنوباریتال، مالفورمیشن بیشتر می شود. پیشنهاد شده که فنوباریتون، کاربامازپین و کلونازپام کمتر از فنتیوتین و والپروات سدیم ناقص الخلقه ها هستند. در بعضی از مادران که صرع خفیف داشته و هوشیاری آنها از بین نمی رود، امکان قطع مصرف داروهای ضدصرع وجود دارد. در غیر اینصورت باید یک دارو با حداقل دوز مصرف شود. وقتی مادر مصروعی حامله می شود، قطع ناگهانی داروی ضدصرع ممکن است او را به حالت استاتوس اپی لپتیکوس دچار کند که برای مادر و جنین خطرناک است. به این جهت نباید هرگز در خانم حامله مبتلا به صرع، که برای او مصرف دارو ضروری است، درمان قطع شود ولی بویژه در سه ماهه اول حاملگی، بسته به فرکانس و شدت حملات باید با احتیاط دوز به حداقل مقدار موثر کاهش داده شود. نوزاد مادرانی که در دوران حاملگی فنوباریتون،



پیدایش نقص در **neural tube** جنین شود. لذا مصرف اسید فولیک مکمل در آنها عاقلانه است. در خانمهای حامله، انتشار و متابولیسم داروهای ضد صرع تغییرات قابل توجهی پیدا می‌کند. از تغییرات مهم دوران حاملگی، افزایش آب بدن و کاهش آلبومین پلاسما است که منجر به افزایش حجم انتشار و افزایش متابولیسم (فرم آزاد) دارو شده و در نهایت غلظت خونی دارو کاهش می‌یابد. لذا، قبل، ضمن و بعد از حاملگی، اندازه‌گیری غلظت خونی دارو در فواصل منظم کار عاقلانه‌ای است. بویژه در سه ماهه سوم حاملگی که کلیرنس دارو زیاد شده و ممکن است نیاز به تغییر دوز باشد.

### درمان استاتوس اپی‌لپتیکوس

استاتوس اپی‌لپتیکوس یک فوریت پزشکی است و اگر درمان نشود ممکن است کشنده باشد. علاوه بر درمان دارویی ویژه این حالت، باید به موارد دیگر مثل غیرطبیعی بودن الکترولیت‌ها، آریتمی قلبی، هیپوگلیسمی و احتمالاً شوک هیپوتانسیو توجه شود. استراتژی کلی برای درمان استاتوس اپی‌لپتیکوس شامل ساپورت سیستم‌های قلب و عروق و تنفسی و درمان حملات است. در شروع درمان، یک ضد صرع سریع‌الاث‌ر مثل دیازپام (۱۰ میلی‌گرم در عرض دو دقیقه) یا لورازپام (۲ تا ۶ میلی‌گرم) و کلونازپام (۱ میلی‌گرم) داخل وریدی تزریق می‌شوند تا حملات را خاتمه دهند. اگر تزریق داخل وریدی عملی نباشد دیازپام به صورت محلول از طریق رکتوم استفاده می‌شود. تزریق داخل عضلانی دیازپام آهسته و نامنظم است. این داروها معمولاً در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد موثر واقع می‌شوند و معمولاً سودمندی آنها بستگی به نوع حملات یا اتیولوژی ندارد ولی وقتی حملات، علائم ضایعات حاد مغزی باشند کمتر موثر می‌باشند.

لورازپام در بعضی موارد این مزیت را دارد که وقتی داخل وریدی مصرف شود در استاتوس اپی‌لپتیکوس موثرتر و طولانی‌اثرتر می‌باشد یعنی غلظت موثر را بمدت چندین ساعت در خون و مغز ایجاد می‌کند و در ضمن آغاز اثرش نیز با تاخیر چندانی مواجه نیست. بهرحال بعلت اینکه اثر بنزودیازپینها چندان زیاد طولانی نیست پس از درمان **initial**، در دنباله درمان با داروهای ضد صرع طولانی اثر **Follow-up** می‌شود (مثل فنیتوئین و فنوباریتون).

فنیتوئین با حداکثر سرعت ۵۰ میلی‌گرم در دقیقه در بعضی از بیماران ممکن است داروی ارجح باشد ولی برای اینکه غلظت موثر پلاسمائی ایجاد شود یک دوز حمله ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم باشد تزریق گردد که با توجه به حداکثر سرعت اشاره شده مدتی بین ۱۵ تا ۲۰ دقیقه طول می‌کشد تا پاسخ درمانی ایجاد گردد. به این دلیل، در اکثر موارد ابتدا از داروهای سریع‌الاث‌ر استفاده کرده و بعد درمان با فنیتوئین را ادامه می‌دهند یا گاهی از مصرف همزمان دیازپام و فنیتوئین استفاده می‌کنند.

درمان همچنین می‌تواند با انفوزیون سریع فنوباریتون ( $20-10 \text{ mg/kg}$ ) با سرعت ۶۰ میلی‌گرم در دقیقه آغاز شود. اگر از این دارو استفاده شود باید امکانات ابقاء راههای هوایی و تهویه مکانیکی در دسترس باشند. فنوباریتون بیشتر ایجاد تسکین روانی (سدیشن) می‌کند و وقتی این اثر را به اثرات تضعیفی CNS حاصله از بنزودیازپینها اضافه شود ممکن است تنفس به مخاطره افتد. بنابراین فنیتوئین داخل وریدی بیشتر به عنوان داروی دوم مصرف می‌شود. در مقابل، اثرات جانبی مثل هیپوتانسیون و آریتمی قلبی با مصرف سریع فنوباریتون کمتر از فنیتوئین است. اگر علی‌رغم درمان، حملات ادامه یابند، بیهوشی عمومی لازم می‌شود. فلج عضلات مخطط با داروهای بلوکه

کننده NMJ، فعالیت حمله‌ای را در CNS تحت تاثیر قرار نمی‌دهد ولی می‌تواند برای محدود کردن اسیدوز و Rhabdomyolysis (تجزیه رشته‌های عضله مخطط همراه با دفع میوگلوبین از ادرار) سودمند باشند. پس از کنترل حملات، باید درمان طولانی با ضد صرع آغاز گردد.

نیمه عمر طولانی و اثر ضد تشنجی برتر آن است. به خاطر نیمه عمر طولانی حدود ۹۰ ساعت در این بیماران بندرت دوز دیگری از دارو لازم می‌شود باستثنای بیمارانی که نیمه عمر دارو در آنها کمتر از ۴۰ ساعت باشد.

### تشنجات فبرایل Febrile convulsions

تقریباً ۵٪ بچه‌ها با ابتلاء به بیماریهای تب‌دار،

جدول (۲) راهنمای مصرف داروها در استاتوس در بزرگسالان می‌باشد.

تکرار دوزها	سرعت mg/min	دوز شروع	داروی انتخابی	
۵-۱۰ میلی‌گرم هر ۲۰ تا ۳۰ دقیقه	۱-۲	۵-۱۰mg	دiazepam (I.V)	initial
۲-۶ میلی‌گرم هر ۲۰ تا ۳۰ دقیقه	۱	۲-۶mg	Lorazepam (I.V)	follow - up
۱۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم هر ۳۰ دقیقه	۳۰-۵۰	۱۵-۲۰mg/kg	Phenytoin (I.V)	
۱۲۰-۲۴۰ میلی‌گرم هر ۲۰ دقیقه	۲۵-۵۰	۱۰-۲۰mg/kg	Phenytoin (I.V)	

جدول (۲)

دچار یک تشنج می‌شوند که حدود  $\frac{1}{3}$  آنها یک تشنج تب‌دار بعدی را هم تجربه می‌کنند و حدود ۳-۲ درصد آنها در سالهای بعد، اپی‌لپتیک می‌شوند. درباره درمان این بچه‌ها، عقاید مختلف وجود دارد. لازم نبودن درمان، درمان منظم با فنوباریتون یا شروع درمان با فنوباریتون در آغاز بیماری تب‌دار، عقایدی هستند که وجود دارند. بعضی از بچه‌ها که در آنها احتمال عود حملات بیشتر است (مثل بچه‌هایی که اولین حمله را قبل از ۱۸ ماهگی داشته یا بچه‌هایی که ناهنجاریهای عصبی قابل توجه دارند و یا بچه‌هایی که حملات آنها بیش از ۱۵ دقیقه طول می‌کشد) باید درمان طولانی مدت برقرار گردد. وجود همزمان دو تا از risk factors احتمال پیدایش اپی‌لپسی را به ۱۳ درصد می‌رساند. اما دلیلی وجود ندارد که درمان پروفیلاکتیک این خطر را کاهش می‌دهد. بهر حال، اگر

کلرمتیازول داخل وریدی برای قطع حملات پره-اکلامپتیک توکسمی حاملگی مصرف می‌شود. تشنجات حاصله از مسمومیت و حملات ناشی از مصرف بعضی از داروها (مثل بیحس کننده‌های موضعی) در بیمارانی که قبلاً صرع نداشته باشند می‌تواند با diazepam و فنوباریتون یا سایر باریتوراتها کنترل شود.

برای کنترل علائم محرومیت و تشنجات ناشی از قطع مصرف طولانی بعضی از داروها مثل الکل، باریتوراتها و گلوتماید، پارالیدید، کلرال هیدراته و مپروبامات، مناسب‌ترین دارو فنوباریتون است که از راه خوراکی جانشین باریتوراتهای دیگر، الکل و غیره می‌شود. اکثر بیماران نیاز به  $\frac{1}{2}$  تا  $\frac{1}{4}$  گرم هر ۶ ساعت دارند ولی بعضی‌ها ممکن است تا  $\frac{2}{5}$  گرم در عرض ۲۴ ساعت نیاز داشته باشند. مزیت فنوباریتون

تصمیم به درمان باشد، فنوباریتون داروی انتخابی است گرچه والپروات نیز بهمان اندازه موثر است ولی همراه با افزایش وقوع آسیب کبدی در بچه‌های جوان می‌باشد. بعلاوه والپروات در ارتباط با بعضی از عفونتهای ویروسی مانند سالیسیلاتها عمل کرده و ایجاد سندرم Reys می‌کند. درمان مداوم با کاربامازپین و یا فنیتوئین در جلوگیری از حملات فیرایل موثر نیست. اگر بچه‌ای به مدت ۳۰ ماه حمله‌ای نداشته باشد و از همه جوانب نرمال باشد، درمان معمولاً ادامه داده نمی‌شود.

### حملات در اطفال و بچه‌های کوچک Seizures in infants & young children

اسپاسم‌های میوکلونیک کودکان با *hypsarhythmia* به داروهای ضدصرع معمول مقاومند. کورتیکوتروپین و کورتیکواستروئیدها داروی انتخابی هستند. اسید والپروئیک نیز در بعضی از این بیماران با موفقیت مصرف شده است. کلونازپام می‌تواند سودمند باشد ولی غالباً نسبت به آن تحمل (تولرنس) ایجاد می‌شود.

اسید والپروئیک می‌تواند در حملات میوکلونیک، آکیتیک و حملات آتونیک در بچه‌های کوچک موثر باشد و توسط بعضی از متخصصین، داروی انتخابی تلقی می‌شود. کلونازپام نیز در این موارد سودمند است. فنیتوئین نسبتاً بی‌تاثیر است و ممکن است وقتی در بچه‌های کوچک مصرف شود ایجاد بی‌قراری و هیپراکتیویته بکند.

### اثرات جانبی داروهای ضدصرع

این داروها دو نوع اثر جانبی وابسته به دوز و ایدیوسنکراتیک ایجاد می‌کنند. اثرات جانبی وابسته به

دوز موقعی بیشتر ایجاد می‌شوند که غلظت خونی دارو بالاتر باشد و می‌توانند با کم کردن دوز دارو کاهش پیدا کنند. واکنشهای ایدیوسنکراتیک منحصر به یک بیمار ویژه‌ای هستند و توام درمانی با داروهای ضدصرع ممکن است بیمار را در حالت خطرناکی قرار دهد که غالباً نیاز به قطع مصرف دارو باشد.

اثرات جانبی داروهای ضدصرع در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران گزارش شده‌اند ولی اینها غالباً نیاز به قطع مصرف دارو باشد.

اثرات جانبی داروهای ضدصرع در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران گزارش شده‌اند ولی اینها غالباً قابل تحمل هستند. در بعضی موارد اثرات جانبی با دستکاری برنامه دوزاژ دارو کم شده یا حذف می‌شود. در ۵ تا ۱۵ درصد بیماران باید بعلت ایجاد اثرات سمی، داروی دیگری جانشین شود. گاهی در شروع درمان اثر جانبی وجود دارد ولی با افزایش دوز برطرف می‌شود. به عنوان مثال غالباً در شروع درمان با کاربامازپین تهوع و استفراغ وجود دارد که با افزایش دوز به حداقل می‌رسد. اثرات جانبی خونی مخصوصاً لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی امکان دارد با ادامه دارو ناپدید شوند و یا به صورت اثر جانبی وابسته به دوز باقی بمانند. مشکل آفرین‌ترین اثر خونی اثر تضعیفی روی گرانولوسیتها است. اگر دارو حملات را کنترل بکند و اثرات جانبی شدید دیگر ایجاد نکند تعداد گرانولوسیتها تا حدود ۱۰۰۰ قابل قبول است. آنمی آپلاستیک با کاربامازپین ممکن است ایجاد شود ولی این اثر جانبی بندرت ( $\frac{1}{5000}$ ) ایجاد شده و به نظر می‌رسد که ایدیوسنکراتیک باشد. از واکنشهای دیگر ایدیوسنکراتیک با کاربامازپین شامل راشهای جلدی (در ۵ درصد بیماران) و بندرت هپاتیت می‌باشند. اثرات جانبی وابسته به دوز کاربامازپین شامل تهوع، سرگیجه، علائم بینائی، ترشح نامناسب ADH

● **حدود ۵٪ بچه‌ها با ابتلا به بیماریهای تب‌دار، دچار یک تشنج می‌شوند که حدود ۱۰٪ آنها یک تشنج تب‌دار بعدی را هم تجربه می‌کنند و حدود ۲ تا ۳ درصد آنها در سالهای بعد، اپی‌لپتیک می‌شوند.**

تست‌های فانکشن کبدی معمولاً انجام شود و فقط بالا رفتن کم آنزیمهای کبدی قابل قبول است. دو اثر جانبی غیرعادی وابسته به دوز اسیدوالپروئیک شامل ترومبوسیتوپنی و تغییرات در پارامترهای انعقادی است که به طور ثانویه به تخلیه فیبرینوژن مربوط می‌شود. این تغییرات معمولاً از لحاظ بالینی جدی نیستند ولی ممکن است همراه با کبود شدن (bruising) باشند و غالباً با کم کردن دوز دارو کاهش می‌یابند. اسیدوالپروئیک باعث افزایش وزن، طاسی و تره مور هم می‌شود. در بعضی از بیماران مبتلا به صرع، که با والپروات درمان می‌شوند سندرم رای ایجاد می‌شود که علت آن احتمالاً تجمع آسیل در میتوکندریهای بیماران در اثر مصرف والپروات است که مصرف  $l$ -کارنی‌تین از تجمع آسیل جلوگیری کرده و مانع از ایجاد این سندرم می‌شود. علائم کمبود اولیه کارنی‌تین شبیه سندرم Reye هستند که در این سندرم مقدار کارنی‌تین کم است. به علت کم بودن غلظت کارنی‌تین آزاد و توتال در بیماران مبتلا به سندرم رای و سندرمهای شبه رای، فرض شده که  $l$ -کارنی‌تین می‌تواند در درمان چنین بیمارانی سودمند باشد.

اثر جانبی عادی فنوباریتون تضعیف CNS است که منجر به خواب‌آلودگی می‌شود. این حالت در شروع درمان و یا به صورت پدیده وابسته به دوز در روزهای بعدی درمان اتفاق می‌افتد. واکنشهای ایدیوسنکراتیک با فنوباریتون نادرند ولی شامل

می‌باشند. ۴ درصد بچه‌هایی که کاربامازپین می‌گیرند حالت بی‌قراری یا violent behavior نشان می‌دهند که ضرورت ادامه ندادن دارو را ایجاب می‌کند. بکارگیری غلظت خونی کاربامازپین جهت ارزیابی سمیت دارو ممکن است خود مسئله‌ساز باشد زیرا که ۱۰، ۱۱- اپوکساید آن نیز ممکن است ایجاد سمیت کند.

عادی‌ترین واکنش ایدیوسنکراتیک با فنیتوئین بثورات جلدی (۵٪) است. موارد نادرتر هپاتیت، بیماری بافت همبند شبه - لوپوس، لنفادنوپاتی و پسودولنفوما هستند. اثرات جانبی وابسته به دوز عادی‌ترند و شامل آتاکسی، نیستاگموس و مقداری کند شدن قوه درک می‌باشند. در بچه‌ها ممکن است با این دارو حرکات کره‌ای شکل ظاهر شود که با کم کردن دوز می‌تواند متوقف شود.

اثر جانبی دیگر فنیتوئین هیرسوتیسم، تغییر شکل صورت و هیپرپلازی لثه است.

اثرات جانبی اولیه اسیدوالپروئیک، تهوع، استفراغ و لتارژی هستند که وجود قرص‌های E.C. اثرات گوارشی آنرا به طور قابل توجهی کاهش داده است. واکنشهای آلرژیک مثل بثورات جلدی نادرند ولی بالا رفتن آنزیمهای کبدی و آمونیاک در خون در این بیماران عادی است و این مهم می‌باشد زیرا هپاتیت کشنده ممکن است در بیمارانی که اسیدوالپروئیک دریافت می‌کنند اتفاق افتد. خطر این عارضه کلاً کم است (۱/۴۰۰۰) ولی به طور قابل توجهی در بیماران زیر ۲ سال که چند داروی ضد صرع بگیرند افزایش می‌یابد. مطالعات نشان داده‌اند که داروهای ضدصرع دیگر مثل فنوباریتون، ممکن است ساخته شدن متابولیت‌های سمی اسیدوالپروئیک را افزایش دهند. لذا در بیماران high risk، باید از مصرف اسیدوالپروئیک اجتناب شود و در بیماران دیگر هم



بثورات جلدی (۳٪) و تضعیف مغز استخوان هستند. اثرات جانبی رایج در بچه‌ها شامل هیپراکتیویته حرکتی، تحریک پذیری، کاهش attention یا mental slowing است. اثرات جانبی پریمیدون شبیه فنوباریتون است.

بثورات جلدی در حین درمان با اتوسوکسیمید ایجاد می‌شود ولی ایدئوسنکراتیک است. اثرات وابسته به دوز آن، درد معده، استفراغ و سسکه هستند به این اثرات ممکن است تحمل ایجاد شود از اثرات جانبی لاموتریجین بروز بثورات جلدی معمولاً ماکولوپاپولار و بندرت انژیوادم و سندرم استیونس - جانسون گزارش شده‌اند. اثرات جانبی استاندارد که با داروهای ضدصرع ظاهر می‌شوند مثل دو بینی، سرگیجه، آتاکسی و تحریک پذیری با این دارو نیز گزارش شده‌اند.

اثرات جانبی کلونازپام مربوط به اثر دپرسیوآن روی CNS است و ایجاد سدیشن و لتارژی (خواب آلودگی مرضی) و آتاکسی (عدم تعادل و ناهماهنگی در حرکات) می‌کند.

داروهای ضدصرع با داروهای دیگر نیز که به منظورهای دیگر مصرف می‌شوند تداخل اثر ایجاد می‌کنند.

بعنوان مثال تمایل بعضی از عوامل شیمی درمانی مثل INH، کلرآمفنیکول و اریترومايسين به بالا بردن غلظت خونی فنیوتوئن، فنوباریتال و کاربامازپین (با مهار متابولیسم فنیوتوئن).

سایمتیدین، بنزودیازپین‌ها، فنیوتوئن و والپروات را از پروتئینهای خون جابجا می‌کند. سالیسیلاتها نیز با فنیوتوئن برای اتصال به پروتئین رقابت می‌کند. بعضی از داروهای ضدصرع با افزایش دادن متابولیسم، غلظت خونی کومارینها را کاهش می‌دهد. ضدصرعها همچنین متابولیسم قرصهای ضد حاملگی خوراکی را سرعت می‌بخشند و منجر به حاملگی می‌شوند.

مصرف توام اسیدوالپروئیک با بنزودیازپینها ممکن است باعث تسریع absence status epilepticus در بعضی موارد غیرعادی می‌شود. مصرف کاربامازپین، فنیوتوئن و فنوباریتال باعث تشدید حملات اِپسِنس می‌شود.

## تداخل اثرهای داروهای ضدصرع

این داروها می‌توانند با همدیگر به دو روش تداخل ایجاد کنند:

- (۱) یک دارو با ایجاد اینداکشن آنزیمهای کبدی یا رقابت برای جایگاههای فعال روی آنزیمها، متابولیسم داروهای دیگر را تغییر می‌دهد.
- (۲) یک دارو، اتصال داروی دیگر به پروتئینهای خونی را تغییر می‌دهد.

بعنوان مثال، اسیدوالپروئیک می‌تواند سمیت فنیوتوئن یا فنوباریتال را افزایش دهد (با کاهش متابولیسم کبدی فنوباریتون یا جابجا کردن فنیوتوئن از محل اتصال روی پروتئینهای پلاسما)

## اثرات جانبی سودمند داروهای ضدصرع (موارد مصرف غیر از صرع)

فنیوتوئن، کاربامازپین و باربیتوراتها، همراه با بالارفتن HDL خون هستند، و در بیماران مصروع با خوردن این داروها، میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای ایسکمیک قلب ۲۹٪ کاهش یافته است. اغلب داروهای ضدصرع، غیر از اثر ضدصرعی، در موارد دیگری نیز مورد مصرف دارند. فنیوتوئن در درمان نورالژیها مثل نورالژی تری ژمینال موثر است. بعنوان داروی ضد آریتمی مصرف می‌شود. در ضمن اخیراً بعنوان عامل سرعت بخشنده به التیام زخمها (healing promotor) روی زخمهای مختلف اثرش

باثبات رسیده است.

کاربامازپین، اثر ضد مانیک - دپرسیو دارد و در بیمارانی که کربنات لیتیوم سودمند واقع نمی‌شود می‌تواند پاسخ درمبانی ایجاد کند. در نورالژی عصب سه قلو و glossopharyngeal و نیز در کم کردن درد تابسی (Tabetic pain) موثر است. در ضمن چون باعث افزایش ترشح AVP می‌شود گاهی از این اثر استفاده درمانی می‌شود.

فنوباریتال بعنوان خواب آور و ایجاد کننده اینداکشن آنزیم (مثلاً در نوزادان با یرقان شدید) مصرف می‌شود. سایر موارد مصرف بنزودیازپین‌ها شامل اضطراب، حالات اسپاستیک، بیخوابی و غیره می‌باشند.

در پایان بااطلاع علاقه‌مندان می‌رساند که کتابی بنام *The Medical Treatment of Epilepsy* با شرکت بیش از ۱۰۰ نویسنده و با ادیتوری R.Stanley و همکارانش در ۷۳۵ صفحه، مشتمل بر ۸۲ فصل در سال ۱۹۹۲ در امریکا بچاپ رسید، و به قیمت ۱۹۵ دلار به فروش می‌رسد.

### «خود را بیازمائید»

از بین همکارانی که جوابهای صحیح به سئوالات مطرح شده داده باشند به قید قرعه جوائزی تقدیم می‌شود.

۱- کدامیک از جملات زیر صحیح است؟

- الف - در درمان صرع، شروع درمان با چند داروی ضدصرع به درمان با یک دارو ارجحیت دارد.  
ب - در همه بیماران مصروع اندازه گیری ماهانه غلظت خونی دارو حتماً مورد نیاز است.

ج - در صورت نیاز به قطع مصرف یک داروی ضدصرع باید آنرا سریعاً کنار گذاشت.

د - امکان دارد در بیماری که چند سال داروی ضدصرع مصرف می‌کند با قطع تدریجی داروی ضدصرع، سالها حمله‌ای بوقوع نپیوندند.

۲- بلوکه شدن کدامیک اثر ضد تشنجی ایجاد نمی‌کند؟

الف - گیرنده GABA

ب - گیرنده NMDA

ج - کانال سدیم

د - ریلیز اسیدگلوتامیک

۳- کدام داروی ضدصرع اثر جانبی نوشته شده در مقابل خود را ایجاد می‌کند؟

الف - فنیتوئین: طاسی

ب - اسیدوالپروئیک: پرموئی

ج - کاربامازپین: گرانولوسیتوز

د - اتوسوکسیمید: سکسکه (Hiccups)

۴- کدام داروی ضدصرع اثر جانبی نوشته در مقابل خود را ایجاد نمی‌کند؟

الف - فنیتوئین: هیرسوتیسم

ب - کاربامازپین: گرانولوسیتوز

ج - اسید والپروئیک: سندرم Reye

د - کلونازپام: سدیشن ولتاری

۵- برای جلوگیری از Febrile Seizures در بچه‌ها

کدام دارو موثر و انتخابی است؟

الف - اسیدوالپروئیک

ب - فنیتوئین

ج - فنوباریتال

د - کاربازمازپین

ب - کانال سدیم وابسته به ولتاژ

ج - ریلیز اسید گلوتامیک

د - هرسه

۶- فنیوتئین در کدام نوع از حملات زیر در بچه‌های

کوچک موثر است؟

الف - میوکلونیک

ب - آکینتیک

ج - آتونیک

د - هیچکدام

۱۰- فنیوتئین کدام خاصیت را ندارد؟

الف - ضد آرتیمی

ب - ضد درد در نورالژی تری ژمینال

ج - افزایش دهنده ترمیم زخم

د - ضد مانیا

۷- کدام جمله در ارتباط با حاملگی و صرع صحیح است؟

الف - در خانمهای مصروع برای جلوگیری از حاملگی باید از قرص‌های کنتراستپو با حداقل مقدار استروژن استفاده شود.

ب - در خانمهای مصروع که حامله می‌شوند باید همیشه در سه ماهه اول حاملگی فوری داروی ضدصرع را قطع کرد.

ج - در خانمهای حامله، انتشار داروی ضدصرع افزایش یافته و سرعت متابولیسم آنها زیادتر می‌شود.

د - در خانمهای مصروع که حامله می‌شوند همیشه فرکانس حملات در دوران حاملگی کاهش می‌یابد.

۸- غلظت درمانی کدامیک  $20-10 \mu\text{g/ml}$  است؟

الف - فنیوتئین

ب - کاربازمازپین

ج - اسیدوالپروئیک

د - فنوباریتون

۹- بلوکه شدن کدامیک اثر ضد تشنجی ایجاد می‌کند؟

الف - گیرنده NMDA

مآخذ:

1- Brodie, M.j ; *The medical treatment of epilepsy. N.Engl. J. Med.* 339 : 1591 , 1992 .

2- Gilman.s: *Advances in Neurology. N.Engl. J. Med.* 326: 1608 - 1616, 1992.

3- Gilman's ; *Epilepsy. N.Engl. J. Med.* 326: 1671 - 1676. 1992.

4- Laurence, DR ; *etal, Epilepsy and Antiepilepsy Drugs. in: Clinical pharmacology, 7th ed. churchill Livigstone. 303-310, 1992.*

5- Lothman, Ew ; *Drugs for Seizure Disorders (Epilepsies). in: Human pharmacology Molecular - to - clinical. (wingard. LB: etal). wolfe publishing ltd. 360 - 372, 1991.*

6- Pelleq, A: *etal. The pharmacology of Adenosine. Pharmacotherapy. 10: 157-174, 1990.*

7- Rall, TW; *Drugs effective in the therapy of the Epilepsies. in: the Phormacological Basis of Therapeutics (Goodman Gilman; etal), 18 th ed. pergamon press. 436-461, 1991.*

8- willetts, J; *etal. The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. TIPS. 11: 423-428, 1990.*

9- Wellcome foundation Ltd, *product monograph, Lamictal, 1992.*

۱۰- ثمنی، مرتضی، کارنی تین، مجله رازی، صفحه ۲۳-۲۶، شماره مسلسل ۴۰، ۱۳۷۰

۱۱- ثمنی، مرتضی، پیش‌دارو (پرودرگ)، مجله نبض، صفحه ۴۲-۲۶ - شماره اول - ۱۳۷۰