

مروری بر: داروهای ضد صرع نسل دوم

احمد محمدی^۱، اعظم شاه سنایی^۲

۱ - گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲ - دکتر داروساز

برخی ویژگی‌های مثبت از جمله تحمل پذیر بودن برای بیمار، کم بودن عوارض جانبی و خیم، کاهش تداخلات دارویی و بعضاً طیف وسیع فعالیت ضد صرعی آن‌ها کاربردهای آن‌ها را در جمعیت‌های خاصی مثل افراد مسن، زنان جوان و بیماران که به علت بیماری‌های هم‌زمان داروهای دیگر هم دریافت می‌کنند، آسان‌تر و ایمن‌تر می‌کند. این ترکیبات را داروهای ضد صرع نسل دوم هم نامیده‌اند.

■ کاربردهای درمانی ضد صرع‌های نسل

دوم

FDA همه داروهای ضد صرع (Antiepilep-

تا قبل از سال ۱۹۹۴، انتخاب داروی ضدصرع محدود به داروهایی بود که اکنون تحت نام داروهای نسل اول یا داروهای سنتی شناخته می‌شوند (فنوباریتال، پریمیدون، فنی‌توئین کاربامازپین، اتوسوکسیمید و والپروات). مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که کارایی این داروها به هم شبیه است و عوامل محدودکننده مصرف آن‌ها را می‌توان عوارض جانبی، تداخلات دارویی و متابولیسم غیرقابل پیش‌بینی آن‌ها دانست. از ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۷، ۹ داروی جدید [جدول ۱] برای استفاده در صرع توسط FDA تأیید شده‌اند. تجربه یک دهه‌ای بر روی این داروها نشان داده که

Table 1: FDA Indications

AED	Year	Age	Monotherapy	Partial-Onset Seizures	Generalized-Onset Seizures
Felbamate*	1993	> 2 y	X	X	X
Gabapentin	1993	> 3 y		X	
Lamotrigine	1994	> 2 y	X	X	X
Topiramate	1996	> 2 y	X	X	X
Tiagabine	1997	> 12 y		X	
Levetiracetam	1999	> 4 y		X	
Oxcarbazepine	2000	> 4 y	X	X	
Zonisamide	2000	> 16 y		X	
Pregabalin	2005	Adults		X	

* Not indicated as first-line antiepileptic treatment.

زیادی در مورد تاثیر سایر داروهای این گروه در انواع دیگر صرع وجود دارد که در این جا از ذکر آنها خودداری می‌شود. به علاوه، استفاده از داروهای نسل دوم هم مثل نسل اول تنها مربوط به کنترل حملات تشنجی در بیماران نیست و شواهد زیادی از کارایی آنها در مواردی چون پروفیلاکسی میگرن (توپیرامات) دردهای نوروپاتی (گاباپنتین و پیرگابالین) و اختلالات دو قطبی (لاموتریژین) وجود دارد.

■ فارماکوکینتیک و تداخلات دارویی

هیچ کدام از داروهای نسل دوم AED از نظر جذب مشکلی ندارند. هم چنین برخلاف داروهای نسل اول، داروهای جدید متابولیسم کبدی و اتصال پروتئینی کمتری دارند و کم‌تر باعث القای آنزیم‌های CYP می‌شوند [جدول ۲] بنابراین تداخلات دارویی با آنها کم‌تر است. گاباپنتین و توپیراستام و پیرگابالین همگی دفع کلیوی دارند

(tic drugs , AED) نسل دوم را به عنوان درمان کمکی در تشنجهای نسبی (Partial) در افراد بالغ تأیید کرده است. در کودکان نیز داروهای فلبامات گاباپنتین، لاموتریژین، لوپیراستام، اکسکاربازپین و توپیرامات در تشنجهای نسبی به صورت کمکی مورد تأیید FDA می‌باشند. برای درمان تک دارویی (monotherapy) در بزرگسالان، فقط می‌توان از فلبامات، لاموتریژین، اکسکاربازپین و توپیرامات استفاده نمود ولی برای تک‌درمانی در کودکان تاکنون فقط اکسکاربازپین و توپیرامات به تأیید رسیده‌اند [جدول ۱]. البته، ثابت نشده که بقیه نسل دومی‌ها بی‌اثر باشند بلکه صرفاً مطالعات مورد نظر FDA بر روی آنها صورت نگرفته است. آکادمی نورولوژی آمریکا معتقد است که گاباپنتین هم به صورت تک‌درمانی در صرعه‌های نسبی و لاموتریژین در صرعه‌های غیاب که تازه تشخیص داده شده باشند، کارایی دارند. البته مطالعات موردی و مطالعات مبتنی بر شواهد

به سرعت به متابولیسم فعال خود (یک ترکیب منوهیدروکسی) تبدیل می‌شود و ماده اخیر عمدتاً توسط گلوکوکورونیداسیون کبدی متابولیزه می‌شود. لاموتریژین هم توسط گلوکوکورونیداسیون کبدی دفع می‌گردد و تاکنون گزارشی مبنی بر تغییر سطح سایر داروها با آن گزارش نشده است. در عین حال متابولیسم لاموتریژین می‌تواند متأثر از سایر داروها باشد به طوری که در صورت استفاده توأم داروهای AED القاکننده آنزیم‌های کبدی و داروهای OCP غلظت لاموتریژین به کم‌تر از نصف می‌رسد (نیمه عمر حدوداً نصف می‌شود). نیمه عمر لاموتریژین در صورت استفاده هم‌زمان با والپروات افزایش می‌یابد. مقدار جزئی از لاموتریژین توسط سیستم CYP 450 به یک واسطه arenoxide تبدیل می‌شود که به نظر می‌رسد این ماده عامل ایجادکننده راش‌های پوستی است. از آن

باعث القای آنزیم‌های کبدی نمی‌شوند و میزان اتصال پروتئینی آن‌ها قابل چشم‌پوشی است و به همین دلایل تداخلات دارویی هم با آن‌ها گزارش نشده است. متابولیسم زونیساماید عمدتاً کبدی است و حدود ۴۰ درصد به پروتئین متصل می‌شود ولی این دارو هم تداخل دارویی مهمی ندارد. توپیرامات اتصال پروتئینی کمی دارد، توسط کلیه دفع می‌شود و در صورتی که با دوز بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در روز مصرف شود باعث القای متابولیسم داروهای ضد بارداری خوراکی (OCPS) می‌شود. اکسکاربازپین اگر چه همانند کاربامازپین متابولیسم OCPS را القا می‌کند ولی برخلاف کاربامازپین تداخلی با اریترومايسين، سایمتیدین یا وارفارین ندارد. واکنش‌های افزایشی حساسیتی آن کم‌تر است و متابولیسم خود را هم القا نمی‌کند. این دارو یک پیش دارو (prodrug) است که

Table 2: Pharmacokinetic Properties

AED	Half-life* (h)	Protein Binding, %	Metabolism	Hepatic Induction	Drug Interactions
Felbamate*	20-23	25	Hepatic	CYP3A4	None
Gabapentin	5-7	0	Renal	No	None
Lamotrigine	15-30	55	Hepatic	UGT	None
Topiramate	20-30	15	Renal/Hepatic	CYP3A4	OCPS (> 200 mg/d)
Tiagabine	4-13	96	Hepatic	No	None
Levetiracetam	6-8	< 10	Renal	No	None
Oxcarbazepine	8-15(MHD)	40	Hepatic	CYP3A4, UGT	OCPS
Zonisamide	50-70	40-60	Hepatic	No	None
Pregabalin	5-7	0	Renal	No	None

CYP indicates cytochrome P450 enzyme; MHD, monohydroxy derivative; UGT, UDP- glucuronosyltransferase.

* If not coadministered with hepatic enzyme-inducing or-inhibiting agents.

تنها داروهای نسل دوم که ممکن است عوارض جدی داشته باشند، فلبامات و لاموتریزین هستند [جدول ۳]. فلبامات ممکن است باعث آنمی آپلاستیک یا سمیت کبدی شود که هر دو عارضه بسیار خطرناک هستند و به همین دلیل استفاده از فلبامات تنها محدود به بیماران مقاوم به درمان (به شرط پایش مداوم عوامل خونی) است. لاموتریزین در ۱۰ - ۵ درصد بیماران راش‌های پوستی خوش‌خیم ایجاد می‌کند ولی همین راش‌ها ممکن است تا حدی جدی شوند که به بستری شدن بیمار بیانجامد و یا تبدیل به سندروم استیون - جانسون شود. عوامل خطر ایجاد راش با لاموتریزین عبارت‌اند از:

۱ - سابقه راش با سایر داروهای AED

۲ - بالا بردن سریع غلظت خونی دارو

۳ - مصرف هم‌زمان با والپروات

۴ - سن کم‌تر از ۱۳ سال

عوارض بعدی داروهای AED نسل دوم عوارض جدی است که تهدید کننده حیات نیستند. توپیرامات و زونیساماید ممکن است منجر به سنگ‌های کلیوی یا هیپوهیدروز (hypohidrosis) شوند. توپیرامات ممکن است به صورت برگشت‌پذیر منجر به گلوکوم با زاویه بسته گردد. اکسکاربازپین همانند کاربامازپین احتمال کاهش سدیم خون (به‌ویژه در افراد مسنی که هم‌زمان از مدر استفاده می‌کنند) را در پی دارد.

عوارض دیگر AEDs نسل دوم واکنش‌های ملایم‌تری هستند که ممکن است باعث کاهش کیفیت زندگی یا مانع ادامه درمان توسط بیمار شوند. پاراستزی اندام‌های انتهایی و اسیدوز متابوکیک (معمولاً بدون علامت) با توپیرامات دیده می‌شود (سه عارضه پاراستزی، اسیدوز و ایجاد سنگ‌های

جا که والپروویک اسید باعث مهار گلوکوروئیداسیون لاموتریزین می‌شود و متابولیسم آن را به سمت تشکیل ماده فوق‌سوق می‌دهد احتمالاً دلیل افزایش خطر ایجاد راش‌های پوستی در کسانی که هم‌زمان از دو دارو استفاده می‌کنند، همین تداخل است. تیاگابین تنها AED نسل دوم است که اتصال پروتئینی بالایی دارد (۹۶ درصد) و متابولیسم آن هم کبدی است. با این حال تداخل دارویی مهمی با آن دیده نشده است. فلبامات متابولیسم کبدی دارد و سطح خونی فنی‌توین، فنوباربتال و والپروات را افزایش می‌دهد.

■ عوارض جانبی

عوارض جانبی داروهای AED به دو دسته وابسته به دوز و ایدیوسینکراتیک تقسیم می‌شود. اگر چه تعیین مرز واقعی برای مشخص کردن این دو دسته عوارض آسان نیست ولی یک سری مشخصات عمومی برای آن‌ها ذکر شده است. عوارض وابسته به دوز معمولاً چندان وخیم نیستند ولی ممکن است کیفیت زندگی فرد را پایین بیاورند. عوارض ایدیوسینکراتیک با توجه به اثرات شناخته شده فارماکولوژیک دارو قابل پیش‌بینی نیستند، معمولاً به فاصله نزدیکی از شروع درمان بروز می‌کنند و ممکن است بسیار جدی و حتی تهدید کننده حیات باشند. از میان واکنش‌های ایدیوسینکراتیک داروهای نسل اول می‌توان به دیسکرازی‌های خونی کاربامازپین (آنمی مگالوبلاستیک، آگرانولوسیتوز)، پانکراتیت و سمیت کبدی والپروات و واکنش‌های شدید افزایش حساسیتی هم‌چون استیون - جانسون، با هر سه داروی کاربامازپین، فنی‌توین و فنوباربتال اشاره کرد.

Table 3: Summary of Adverse Effects

AED	Serious	Nonserious
Felbamate*	Aplastic anemia,* hepatotoxicity*	Anorexia, insomnia
Gabapentin	None	Sedation, weight gain
Lamotrigine	Stevens-Johnson syndrome*	Insomnia
Topiramate	Kidney stones, oligohidrosis, glaucoma	Parasthesias, cognitive impairment, weight loss
Tiagabine	Spike-wave stupor	Tremor, sedation, impaired concentration
Levetiracetam	None	Sedation, behavioral changes
Oxcarbazepine	Hyponatremia, rash	Ataxia, diplopia
Zonisamide	Kidney stones, oligohidrosis, rash	Parasthesias, weight loss
Pregabalin	None	Sedation, weight gain

* Black-box warning.

(این شکل امکان بارگیری سریع دارو را به پزشک می‌دهد). اکثراً داروهای نسل دوم عوارض وابسته به دوزی دارند که امکان رساندن دارو به غلظت‌های درمانی تا قبل از چند هفته را به پزشک نمی‌دهند (در کسانی که نیاز به کنترل سریع حملات تشنج دارند یک نقص محسوب می‌شود). با این حال، در مورد سه داروی لوتیراستام، گاباپنتین و پیرگابالین می‌توان در مدت یک هفته از طریق خوراکی غلظت دارو را به محدوده درمانی رساند.

اگر لازم باشد حداکثر کارایی در کنترل حملات تشنج به دست آید باید به تعداد دفعات تجویز دارو در روز توجه شود. اکثر این داروها با دو بار تجویز در روز بهترین کارایی را دارند. زونیساماید تنها داروی نسل دومی است که به علت نیمه عمر طولانی‌اش (حدود ۶۳ ساعت) به صورت یک بار در روز قابل تجویز است. تیاگابین و گاباپنتین بهتر است سه بار در روز تجویز شوند.

کلیدی احتمالاً به علت خاصیت ضعیف مهار آنزیم کربنیک انهیدراز توسط این دارو است). ۱۵ درصد کسانی که لوتیراستام مصرف می‌کنند دچار عوارض رفتاری مثل تحریک‌پذیری و تغییرات شخصیتی (Personality change) می‌شوند که علت عمده قطع دارو است. خواب آلودگی و گیجی تقریباً با همه داروهای نسل دوم دیده می‌شود که عموماً به مرور برطرف می‌گردد. فلبامات در این میان استثنا است و باعث بی‌خوابی می‌شود. در مورد تاثیر این داروها بر وزن باید گفت که گاباپنتین و پیرگابالین باعث افزایش وزن می‌شوند و توپیرامات، زونیساماید و فلبامات کاهش وزن را به دنبال دارند.

■ نحوه رژیم دارویی و برنامه افزایش دوز داروها

در حال حاضر تنها داروهای AED نسل دوم که دارای شکل تزریقی است، لوتیراستام می‌باشد

بهتری از داروهای قدیمی دارند و طیف عوارض آنها محدودتر و ملایمتر است، به نظر می‌رسد این داروها در گروه‌های دیگری از بیماران از جمله افراد مسن و کسانی که در معرض تداخل‌های دارویی متعدد هستند (مثل بیمارانی که داروهای ضدسرطان و داروهای پایین آورنده کلسترول یا ضد ویروس دریافت می‌کنند و همچنین بیماران پیوندی) ایمن‌تر باشند.

امروزه پزشکان برای درمان بیماران تشنجی گزینه‌های دارویی فراوانی دارند. با این حال، هنوز معیار کاملاً پذیرفته شده‌ای برای انتخاب یک داروی ضدصرع یا جایگزینی یک داروی قدیمی با یک داروی جدید وجود ندارد. مطالعات بر روی ضدصرع‌های جدید در بسیاری از حوزه‌ها کافی نیست و قیمت آنها هم گران‌تر است. در میان داروهای ضدصرع فنی‌توین هم‌چنان پیش‌تاز است و پزشکان بر این باور هستند که علاوه بر ارزان بودن، این دارو امتحان خود را پس داده است. با این حال، به نظر می‌رسد در برخی موارد اگر هزینه‌های غیرمستقیم پایین آمدن کیفیت زندگی و هزینه‌های درمان عوارض جانبی یا تداخل‌های دارویی داروهای قدیمی را در نظر بگیریم، بتوان گفت داروهای جدید حتی از نظر قیمت هم کاملاً به صرفه هستند.

منابع

1. suzette Ml. A new Look at the second-generation antiepileptic drugs a decade at experience. The Neurologist 2007;13:133-139

2. Zaccara G, Franciotta D, perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia 2007;48:1223-1244

■ کاربرد در جمعیت‌های خاص

زنان در سنین باروری یکی از گروه‌هایی هستند که استفاده از داروهای AED در آنها همواره با چالش‌هایی همراه بوده است. مسایلی چون جلوگیری از بارداری، حاملگی و سلامت استخوان‌ها باید در نظر گرفته شوند.

اغلب داروهای نسل اول باعث افزایش متابولیسم OCPs می‌شوند و خطر حاملگی ناخواسته را افزایش می‌دهند. در بین داروهای نسل دوم توپیرامات و اکسکاربازپین این خاصیت را دارند. از نظر خطر در حاملگی داروهای نسل اول در گروه D (شواهد مبتنی بر خطر مرگ‌بار روی انسان وجود دارد اما فواید حاصل از مصرف دارو در زنان حامله ممکن است علی‌رغم وجود خطر پذیرفته شود) جای دارند. در مورد تراتوزن بودن نسل دومی‌ها هنوز اطلاعات کافی در دسترس نیست و فعلاً همگی آنها در گروه C (مطالعات روی حیوانات حاکی از اثرات سوء روی جنین است و مطالعات جامعی در زنان وجود ندارد) می‌باشند.

داروهای قدیمی (به‌ویژه القاکننده‌های آنزیم‌های CYP) باعث کاهش دانسیته استخوانی می‌شوند و به نظر می‌رسد این امر به علت تغییر متابولیسم ویتامین D و کاهش جذب روده‌ای کلسیم باشد. (البته والپروات هم با این که مهارکننده آنزیمی است خاصیت مذکور را دارا می‌باشد). در مورد اثر داروهای نسل دوم بر چگالی استخوان مطالعات کاملی وجود ندارد ولی به صورت نظری عدم القای آنزیمی توسط آنها می‌تواند نویدبخش باشد. با توجه به این که داروهای جدید متابولیسم