

## اسلی کاربازپین

### دارویی برای درمان حملات پارشیال

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

#### ■ مقدمه

حمله یا سی‌زر (Seizure) یکی از علایم بیماری صرع یا اپی‌لپسی است و عبارت از حرکات یا رفتارهای غیرطبیعی است که در اثر فعالیت الکتریکی غیرمعمول در مغز ایجاد می‌شود. به عبارت دیگر اپی‌لپسی در نتیجه فعالیت الکتریکی غیرطبیعی از منشأ مغز ایجاد می‌شود. سلول‌های مغزی از طریق ارسال پیام‌های الکتریکی منظم با هم در ارتباط هستند. در بیماری صرع این پیام‌های الکتریکی غیرطبیعی شده و باعث به وجود آمدن یک تخلیه الکتریکی شده و ایجاد حملات را می‌کند. این تخلیه‌های الکتریکی بسته به نوع صرع ممکن است محدود به یک قسمت از مغز بوده و یا

تمامی مغز را تحت تأثیر قرار دهند. اپی‌لپسی یک بیماری عادی نورولوژیک است که حدود ۵۰ میلیون نفر مبتلا به آن هستند. در ایالات متحده آمریکا ۲/۵ میلیون بیمار مبتلا به اپی‌لپسی وجود دارد. این بیماری یک بیماری مزمن است که بیمار مبتلا به آن دچار حملات راجعه (recurrent) و unprovoked می‌شود. یک حمله، علامتی است که به علت abnormal synchronization تحریک‌پذیری زیادی و کافی نبودن فعالیت‌های مهارتی در مغز ایجاد می‌شود. تکرار حملات می‌تواند باعث ایجاد آسیب عصبی (neuronal damage) و افزایش حساسیت به حملات راجعه و ایجاد صرع مقاوم به دارو (drug-resistant epilepsy) شود.

تخمین زده شده که حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به حملات پارشیال با داروهای معمول ضدصرع کنترل نمی‌شوند. حملات یا از نوع حملات پارشیال (فوکالی) و یا حملات عمومیته یابنده (generalized seizures) هستند. در حملات پارشیال (Partial-onset seizures) که عادی‌ترین نوع صرع هستند منشأ حملات در مغز، موضعی است و فقط ناحیه مشخصی از مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد ولی در حملات عمومیته یابنده حملات سلول‌های عصبی سرتاسر مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

اگر بیمار در ضمن بروز حمله پارشیال، هوشیار (consciousness or awareness) باشد، بیماری از نوع حمله پارشیال ساده بوده ولی اگر بیمار هوشیاری خود را از دست بدهد (loss of awareness) بیماری از نوع حمله پارشیال کمپلکس خواهد بود. در بیمار مبتلا به صرع پارشیال ساده، با این که بیمار هوشیار است ولی می‌تواند احساس غیرطبیعی مثل احساس غریب (پیش آگاهی از وقوع حمله صرع)، احساس بوی ناخوشایند یا یک حرکت بدنی مثل پرش دست‌ها داشته باشد. در حملات پارشیال کمپلکس بیماری با حالت بهت و خیره حرکتی مثل مالیدن دست‌ها به هم و فریاد غیرقابل کنترل و از دست رفتن هوشیاری همراه است. اگر حملات پارشیال در مغز منتشر شوند ایجاد صرع پارشیال به‌طور ثانویه عمومیته یابنده (secondary generalization) می‌شود. در این نوع صرع فعالیت غیرطبیعی موضعی از موضع خود به نواحی اطراف و سپس به نیمه کره دیگر مغز منتشر شده و ایجاد علایم بالینی مختلف مثل

فعالیت حرکتی، اختلالات حسی، آسیب عاطفی یا پدیده روانی (با یا بدون تغییر در هوشیاری) می‌کند. حملات عمومیته یابنده معمولاً همراه با از دست رفتن هوشیاری هستند و انواع مختلف آن شامل اِپسنس (absence)، میوکلونیک، کلونیک، تونیک، تونیک - کلونیک و آتونیک می‌باشند (امروزه از اسامی قدیمی مثل صرع کوچک، صرع بزرگ، صرع جکسونی، صرع سایکوموتور و صرع لوب تمپورال برای انواع صرع استفاده نمی‌شود). حملات غالباً همراه با انقباض ناگهانی و غیرارادی گروهی از عضلات و از دست رفتن هوشیاری همراه است. در مقابل، یک حمله ممکن است بسیار خفیف بوده و همراه با احساس کرختی در قسمتی از بدن یا کم شدن کوتاه مدت یا طولانی مدت حافظه، تغییرات بینایی، احساس بوی نامطبوع، احساس ناراحت‌کننده اپی‌گاستریک یا احساس ترس باشد. یک حمله می‌تواند از چند ثانیه تا چند دقیقه طول بکشد ولی در Status epilepticus که یک حالت تهدیدکننده زندگی است گروهی از حملات مداوم رخ می‌دهند که نیاز به درمان فوری دارد. بنابراین حملات می‌توانند به‌صورت حرکتی، حسی، اتونومیک عاطفی یا شناختی طبقه‌بندی شوند.

لازم به ذکر است که همه افرادی که دچار حمله می‌شوند مبتلا به صرع نمی‌باشند. در این موارد حملات راجعه نبوده، بلکه به‌صورت Single seizure رخ می‌دهد. این نوع حملات non-epileptic همراه با فعالیت الکتریکی غیرطبیعی مغز نیستند و ممکن است در اثر رویدادهای سایکولوژیک یا استرس ایجاد شوند. حملات Provoked تک

افزایش تعداد داروهای ضدصرع از این لحاظ اهمیت دارد که بعضی از داروهای ضدصرع جدید مکانیسم اثر جدید داشته و پروفیل سلامتی مناسب‌تر دارند. در این مقاله تمرکز روی یک داروی ضدصرع جدید به نام اسلی کاربازپین (Eslucarbazepine) است که مکانیسم اثر، فارماکولوژی و متابولیسم متفاوت آن، کارایی و قابلیت تحمل آن در بیماران مبتلا به اپی‌لپسی بحث شده است.

### ■ فارماکولوژی و مکانیسم اثر داروهای ضدصرع

داروهای ضدصرع می‌توانند اعصاب قشر مغز را از حالت تحریک‌پذیری زیادی (Increased excitability) به حالت نرمال تغییر بدهند و این کار را از طریق کاهش دادن فعالیت تحریکی یا افزایش دادن فعالیت مهارتی انجام می‌دهند. داروهای ضدصرع توانایی تنظیم انتقال عصبی (نوروترنسمیشن) تحریکی و مهارتی را دارند و این کار را از طریق اثرشان روی کانال‌های یونی گیرنده‌های نوروترانسمیتر (ناقل) و متابولیسم ناقل ایجاد می‌کنند. نتیجه نهایی اثر آن‌ها فروکش کردن حملات و جلوگیری از ظاهر شدن تظاهرات بالینی می‌باشد. علاوه بر این، مقصود داروهای ضدصرع جلوگیری از افزایش تحریک‌پذیری عصبی است که این افزایش موجب بروز تغییرات غیرقابل برگشت در ساختارهای عصبی و نهایتاً به بروز حملات پارشیال صعب‌العلاج یا مقاوم به دارو می‌شود.

#### □ مهار تحریک (Inhibition of excitation)

داروهای ضدصرع به روش‌های مختلف باعث تعدیل انتقال عصبی تحریکی (Excitatory)

حمله‌هایی هستند که ممکن است در اثر تروما پایین بودن قندخون (هیپوگلیسمی)، کم بودن سدیم خون (هیپوناترمی)، هیپوکسی، تب زیاد، قطع مصرف ناگهانی بعضی از داروها مثل بنزودیازپین‌ها باریتورات‌ها و الکل در افراد وابسته به این داروها مسمومیت با بعضی از داروها مثل تئوفیلین و بی‌حس‌کننده‌های موضعی، داروهای پایین آورنده آستانه تشنج (فنوتیازین‌ها)، آسفالیت یا مننژیت حاملگی و سکتة مغزی هموراژیک و غیره ایجاد شوند.

### ■ داروهای ضدصرع نسل ۱ و ۲ و ۳

در سال‌های اخیر داروهای ضدصرع جدید با پروفیل سلامتی مناسب‌تر از داروهای ضدصرع استاندارد کشف شده‌اند. در گذشته دارودرمانی برای اپی‌لپسی پارشیال مرکب از داروهای ضدصرع نسل اول مثل فنوباریتال، فنی‌توین، کاربامازپین، بعضی از بنزودیازپین‌ها و اسید والپروئیک بود. انتخاب یک دارو از این مجموعه به نظر ساده می‌رسد ولی با توجه به اثرات جانبی و تداخل‌های دارویی قابل توجه مصرف این داروها ساده نیست. در سال‌های اخیر درمان صرع با اضافه شدن تعداد زیادی از داروهای ضدصرع برای درمان صرع پیچیده‌تر شده است. لیست داروهای ضدصرع نسل دوم شامل فلبامیت، گاباپنتین، لاموتریجین، لوه‌تیراستام اکس کاربازپین، پره‌گابالین، تیاگابالین، توپی‌رامیت و یگابترین و زونی‌زامید می‌باشد. امروزه داروهای جدیدتر ضدصرع موسوم به نسل سوم شامل روفی‌نامید، لاکوزامید، اسلی کاربازپین و رتیگابین نیز به مجموعه داروهای ضدصرع افزوده شده‌اند.

(neurotransmission) می‌شوند:

۱ - **بلاکرهای کانال سدیم:** بعضی از داروهای ضدصرع از طریق اثر روی کانال‌های یونی voltage-gated باعث کاهش دسترسی به کانال‌های سدیم و تعدیل انتقال عصبی تحریکی می‌شوند. تعدادی از این داروها شامل کاربامازپین، فلپامیت، لاموتریجین، اکس‌کاربازپین، توپی‌رامیت، اسید والپروئیک و زونی‌زامید، فنی‌تونین و لاکوزامید می‌باشند.

۲ - **بلاکرهای کانال کلسیم:** بعضی از داروهای ضدصرع از طریق اثرشان روی کانال‌های کلسیم می‌توانند انتقال تحریکی را تنظیم کنند. داروهای مثل گاباپنتین، لوه‌تیراستام، اکس‌کاربازپین، پره‌گالین، توپی‌رامیت، اسید والپروئیک و زونی‌زامید بر کانال‌های کلسیم voltage gated تاثیر گذاشته و باعث مهار ورود کلسیم به داخل عصب و در نتیجه کاهش دیپولاریزاسیون می‌شوند. فنی‌تونین با غلظت‌های بالا باعث مهار کانال‌های کلسیم آکسونی و پایانه عصبی می‌شود.

۳ - **مهارکننده‌های آزاد شدن پیش‌سیناپسی گلوتامات:** بعضی از داروهای ضدصرع می‌توانند از طریق بیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی باعث تغییر در انتقال عصبی شوند. گلوتامات (یک ناقل عصبی تحریکی) از انتهای پیش‌سیناپسی آزاد شده و از طریق باز کردن کانال‌های سدیم و کلسیم عمل می‌کند. کاربامازپین، لاموتریجین، فنی‌تونین و توپی‌رامیت می‌توانند آزاد شدن گلوتامات از پایانه عصبی را کاهش دهند ولی این اثر فقط یکی از چند مکانیسمی است که داروهای ضدصرع اثرات ضدتشنجی (antiseizure effect) خود

را ایجاد می‌کنند.

۴ - **بلاکرهای گیرنده‌های گلوتامات:** داروهای ضدصرع می‌توانند از طریق اثرشان روی گیرنده‌های گلوتامات باعث تعدیل انتقال تحریکی شوند. گلوتامات در غشا پس‌سیناپسی به سه زیرگروه گیرنده ایونوتروپیک گلوتامات (AMPA، NMDA و Kainite) متصل می‌شود. مهار گیرنده NMDA توسط فلپامیت و گیرنده AMPA و Kainite توسط توپی‌رامیت می‌تواند منجر به کاهش انتقال عصبی تحریکی واسطه‌گری شده از طریق گلوتامات شود.

□ **تحریک مهار (Stimulation of inhibition)**

گاما‌آمینوبوتیریک اسید (GABA) یک ناقل مهاری است که باعث باز شدن کانال‌های کلراید یا پتاسیم شده و با افزایش یون‌های کلراید در داخل سلول‌ها یا یون‌های پتاسیم در خارج سلول‌ها باعث کاهش تحریک‌پذیری می‌شود. انتقال عصبی مهاری از طریق اثر روی گیرنده‌های A (GABA) و B (GABA)، متابولیسم GABA و برداشت (uptake) GABA تنظیم می‌شود.

۱ - **مهار آپ‌تیک (برداشت) GABA:** تیاگابین از طریق مهار برداشت GABA باعث افزایش GABA آزاد شده از عصب می‌شود.

۲ - **تنظیم‌کننده‌های متابولیسم GABA:** ویگابترین باعث مهار برگشت‌ناپذیر GABA ترنس‌آمیناز می‌شود (آنزیمی که در مرحله اول غیرفعال‌سازی GABA عمل می‌کند) و موجب کاهش غیرفعال شدن GABA و در نتیجه باعث افزایش غلظت و طولانی شدن فعالیت آن می‌شود. اسید والپروئیک نیز باعث افزایش غلظت GABA از

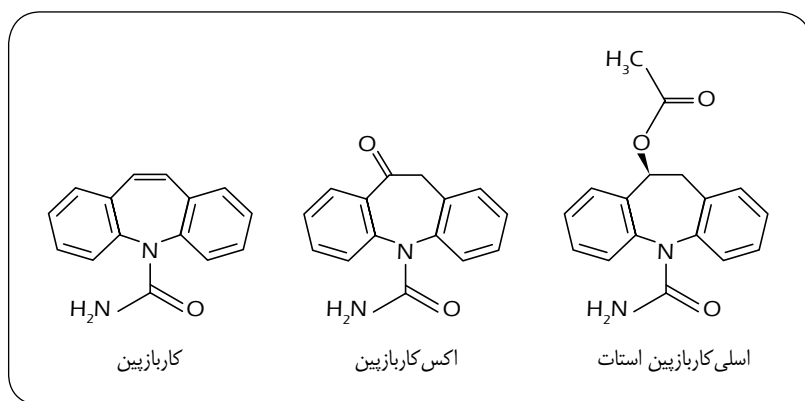
می‌کنند. توپیرامیت نیز باعث تشدید اثر GABA از طریق کانال کلراید می‌شود. فنوباریتال نیز از طریق تأثیر روی گیرنده‌های A (GABA) باعث افزایش مهار گاباژژیک پس‌سیناپسی می‌شود. زونی‌زامید با اتصال به کمپلکس گیرنده GABA-BZD و افزایش غلظت GABA عمل می‌کند. لوه‌تیراستام احتمالاً از طریق مخالف کردن با اثر مهاری زینک روی جریان‌های GABA-gated عمل می‌کند.

گیرنده‌های B (GABA)، به‌طور غیرمستقیم از طریق افزایش غلظت GABA در سیناپس‌های مغزی (توسط تیاگابین، اسید والپروئیک و ویگابترین) تحریک شده و اثر مهاری روی ناقل‌های تحریکی می‌گذارند. پره‌گابالین و گاباپنتین، علی‌رغم تشابه‌های ساختاری با GABA و طراحی ملکول آن‌ها به‌عنوان آگونیست گیرنده GABA، اثر مقلد GABA ندارند.

طریق مهار GABA ترنس‌آمیناز یا از طریق افزایش سنتز GABA (با افزایش فعالیت گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز) می‌شود.

### ۳ - تقویت اثر GABA روی گیرنده‌های

**GABA:** گابا پس از آزاد شدن از پایانه عصبی پیش‌سیناپسی به گیرنده‌های A (GABA) و B (GABA) متصل می‌شود. گیرنده‌های A (GABA) در ارتباط با کانال کلراید بوده و باعث ایجاد مهار سریع می‌شوند. گیرنده‌های B (GABA) از طریق پروتئین G در ارتباط با کانال‌های پتاسیم بوده و ایجاد هیپرپلاریزاسیون طولانی مدت‌تر از گیرنده A (GABA) می‌کند. نشان داده شده که تعداد زیادی از داروهای ضدصرع اثرات GABA را روی گیرنده A (GABA) تشدید می‌کند. بنزودیازپین‌ها باعث افزایش اتصال GABA به گیرنده‌های A (GABA) شده و ورود یون کلراید به داخل سلول‌های عصبی را تقویت



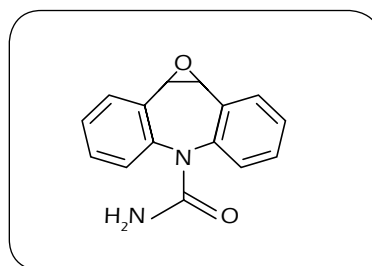
شکل ۱ - ساختار شیمیایی کاربامازپین، اکس کاربازپین و اسلی کاربازپین استات

## ■ فارماکولوژی اسلی کاربازپین

### (Pharmacology of eslicarbazepine)

اسلی کاربازپین استات یک بلاکر جدید کانال سدیم voltage-gated است که به عنوان داروی کمکی در درمان حملات پارشیال صعب‌العلاج به کار می‌رود. اسلی کاربازپین استات یک دی‌بنزازپین (dibenzazepine) است که از لحاظ شیمیایی وابسته به کاربامازپین و اکس کاربازپین است (شکل ۱).

ملکول اسلی کاربازپین برای اجتناب از تولید متابولیت‌های سمی که در نتیجه متابولیسم کاربامازپین تولید می‌گردد، طراحی شده است.



شکل ۲ - کاربامازپین ۱۰ و ۱۱ - اپوکساید

به علت ایجاد تغییر شیمیایی در موقعیت ۱۰ و ۱۱، اسلی کاربازپین تولید متابولیت‌های سمی نمی‌کند. این تغییر شیمیایی اجازه به ایجاد تفاوت در متابولیسم کاربامازپین و اسلی کاربازپین را می‌دهد. کاربامازپین توسط کبد به کاربامازپین - ۱۰ و ۱۱ - اپوکساید (شکل ۲) سمی تبدیل می‌شود در حالی که اسلی کاربازپین استات در کبد توسط استرازهای کبدی احیا شده و به متابولیت

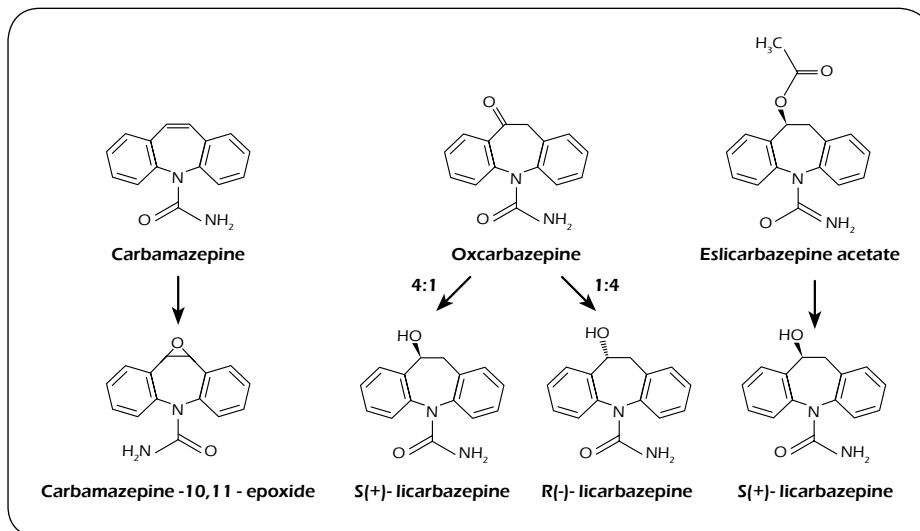
فعال یعنی اسلی کاربازپین (انانتیومر یا ایزومر نوری (+) S لی کاربازپین) تبدیل می‌شود (شکل ۳).

اسلی کاربازپین کمتر ایجاد تداخل دارویی داشته و اثرات جانبی عصبی کمتری دارد. علاوه بر این، اسلی کاربازپین استات برای حذف ناخالصی انانتیومری و تولید غیرضروری انانتیومرها یا دیاستریو ایزومرهای متابولیت‌ها و کونجوغات‌ها طراحی شده بدون این که فعالیت فارماکولوژیکی آن کم شود. اکس کاربازپین یک پیش دارو است که به هر دو ایزومر نوری S و R لی کاربازپین تبدیل می‌شود در حالی که اسلی کاربازپین استات فقط به S - انانتیومر لی کاربازپین تبدیل می‌شود. عقیده بر این است که همین تبدیل اسلی کاربازپین استات به S - لی کاربازپین دلیل برای ایجاد اثرات جانبی عصبی کمتر از اکس کاربازپین است (شکل ۳).

## ■ مکانیسم اثر اسلی کاربازپین استات

### (S-licarbazepine, Eslicarbazepine)

اسلی کاربازپین استات و متابولیت اصلی آن یعنی اسلی کاربازپین با حالت غیرفعال کانال‌های سدیم voltage-gated ترکیب شده و باعث تثبیت حالت غیرفعال کانال سدیم و جلوگیری از برگشت آن به حالت فعال شده و از دیپولاریز شدن مکرر عصبی جلوگیری می‌کند. تصور می‌شود که این اثرات در جلوگیری از ایجاد حمله و انتشار آن در مغز مهم است. اسلی کاربازپین میل ترکیبی شدیدی به حالت غیرفعال کانال در مقایسه با حالت استراحت کانال سدیم دارد و به همین دلیل دارو به طور انتخابی روی اعصاب به سرعت دیپولاریزه شونده داشته و اثر کمتری روی فعالیت نورون‌های نرمال دارد.



شکل ۳ - مسیر متابولیک کاربامازپین، اکس کاربازپین و اسلی کاربازپین استات

کمتر به اعصاب نرمال متصل شده و لذا اثرات جانبی عصبی کمتری ایجاد می‌کند.

### ■ دوز و عوارض جانبی اسلی کاربازپین استات

در یک مطالعه فاز ۳، اسلی کاربازپین استات با دوز ۴۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز به خوبی تحمل شده و خیلی موثرتر از دارونما در بیماران مبتلا به حملات پارشیال صعب‌العلاج بوده است. با این دوزها، بیشتر بیماران در ضمن تیتراسیون و نگهدارنده عاری از حمله (Seizure-free) شدند. عادی‌ترین عارضه جانبی سردرد، سرگیجه و خواب‌آلودگی بوده و با دوزهای زیادت‌ر وقوع این

به نظر می‌رسد که اسلی کاربازپین میل ترکیبی به گیرنده‌های بنزودیازپین، GABA و گلوتمات نیز داشته باشد. در یک مطالعه روی موش‌های صحرایی نشان داده شده که پس از تزریق داخل صفاقی اسلی کاربازپین، آسیب عصبی توسط این دارو در مقایسه با کاربامازپین و اکس کاربازپین کمتر بوده و ضریب حفاظتی (Protective index) آن بالاتر بوده است (ضریب حفاظتی عبارت از نسبت دوز سمی متوسط یا  $TD_{50}$  به دوز موثر متوسط یا  $ED_{50}$  می‌باشد). میل ترکیبی اسلی کاربازپین استات به حالت غیرفعال کانال سدیم شبیه به کاربامازپین بوده ولی میل ترکیبی آن به حالت استراحت کانال سه برابر کمتر است و به این جهت اسلی کاربازپین

و موثر در کاهش حملات پارشیال می‌باشد که باعث افزایش compliance در بیماران مبتلا به صرع می‌شود.

منابع

1. Almeida L. Soares-da-silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 88-96
2. Ambrosio AF. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res* 2002; 27: 121-130
3. Serrano E. Harden CL. Clinical response and tolerability of eslicarbazepine in treatment of partial onset seizures: impact of a novel metabolic pathway. *J Receptor Ligand Channel Res* 2011; 4: 23-28

عوارض بیشتر بوده است. اصلی‌کاربازپین استات تغییر معنی‌داری در غلظت پلاسمایی داروهای ضدصرعی که هم‌زمان با آن مصرف می‌شوند ایجاد نمی‌کند. مطالعات نشان داده که با این دوزها فرکانس حملات کاهش مداوم داشته و در نبود نگرانی از حمله، بهبودی فعالیت اجتماعی و شناختی در طولانی مدت ایجاد شده است. با مصرف طولانی اصلی‌کاربازپین هم‌چنین علایم افسردگی به‌طور قابل توجهی کم شده است.

■ نتیجه‌گیری

اسلی‌کاربازپین استات داروی ضدصرع یک بار مصرف در روز (once-daily dosing) با متابولیسم متفاوت، قابلیت تحمل خوب (good tolerability)

