

هوالشافی

جزوه ی فارماکولوژی بخش اعصاب (دکتر معینی زنجانی)

نویسنده: محمدمهدی توانا

• Anti-epileptic drugs:

*توضیح چند اصطلاح:

Seizure یا Convulsion یا تشنج: به تخلیه های الکتریکی نا به جا، بیش از حد و دوره ای مغز گفته می شود که 1 تا 2 درصد جمعیت را درگیر میکند.

Epilepsy یا صرع: به Seizure ای اطلاق می شود که مزمن و راجعه بوده و علت خاصی مثل هایپوکلسمی، هایپوکسی، هایپیر/هایپوناترمی و... را نتوان برای آن پیدا کرد (Idiopathic). Epilepsy می تواند به دنبال تروما، عفونت، تومور، آنفارکتوس یا به دنبال اختلالات مادرزادی پدید بیاید. Epilepsy می تواند باعث تغییراتی در هوشیاری، حس و حرکت (فعالیت عضلانی) شود.

*** نکته:** داروهای ضد صرع به منظور پیشگیری و یا درمان صرع به کار می روند و علی رغم فواید زیادی که دارند، عوارضی دارند که در برخی موارد آزار دهنده است. این داروها اندیکاسیون های دیگری نیز دارند که از آن جمله می توان به درد های مزمن، دردهای نوروپاتی، آریتمی های قلبی، مانیا و Trigeminal Neuralgia اشاره کرد.

* انواع صرع:

1- صرع های Partial یا Focal: این صرع ها به صورت تخلیه های الکتریکی تعریف می شوند که فقط یک نیمکره از مغز را درگیر میکنند. این نوع صرع خود به دو بخش تقسیم میشود:

الف) Simple: در این نوع صرع، بیمار بسته به بخشی از نیمکره که درگیر است، علائم حسی، حرکتی، اتونوم یا روانی پیدا میکند، ولی فرد در هنگام حملات هوشیار بوده و فعالیت های شناختی او مختل نمی شود.

ب) Complex: این نوع صرع عمدتاً لوب تمپورال را درگیر می کند و قبل از حملات با توهمات حسی موسوم به Aura همراه است. در این نوع صرع، فرد ابتدا دچار اختلال هوشیاری می شود. سپس دچار اختلالاتی می شود که به آن اتوماتیسم یا پدیده ی سایکوموتور گفته می شود (حرکات جویدن، خیس کردن لب ها و با لباس بازی کردن و...). پس از اتمام تشنج، فرد هیچ خاطره ای از آن ندارد. این نوع صرع معمولاً کمتر از 2 دقیقه طول می کشد.

کلیه ی صرع های Focal می توانند ثانویه به درگیری یک نیمکره، نیمکره ی دیگر را هم درگیر کنند که به آن ها صرع های ژنرالیزه ی ثانویه گفته می شود که معمولاً تونیک – کلونیک هستند. در این نوع صرع فرد کاملاً هوشیاری خود را از دست می دهد. در ادامه در مورد صرع ژنرالیزه صحبت می شود.

2- صرع Generalized: ای نوع صرع به صورت تخلیه های الکتریکی تعریف می شوند که هر دو نیمکره را در بر می گیرند و خود به چند بخش تقسیم می شود:

الف) Tonic – Clonic یا Grandmal: در این نوع تشنج معمولاً فاز قبل از شروع حملات، با توهمات حسی همراه است که اصطلاحاً به آن Aura گفته میشود. (رفع ابهام: در هاریسون از Aura فقط در مورد تشنج های Focal از نوع Complex بحث می شود و جالب اینجاست که این کتاب اشاره می کند که صرع Grandmal در اغلب اوقات بدون هیچ هشدار اولیه ای است). این نوع صرع با انقباضات تونیک شروع شده و سپس به تدریج جای آن را انقباض های کلونیک (انقباضاتی همراه با شل شدن) میگیرد. در انتهای این نوع صرع، یک CNS Depression خواهیم داشت که به صورت یک خواب عمیق بروز میکند.

ب) Absence یا Petitmal: عمدتاً در بچه ها دیده می شود و 10 تا 45 ثانیه طول می کشد. این نوع تشنج به صورت دوره هایی از فقدان هوشیاری مشخص می شود که در آن وضعیت بدن محفوظ می ماند. این دوره ها ممکن است به صورت خیره شدن به یک نقطه بروز کند. این نوع صرع ممکن است بارها در روز رخ دهد.

ج) Tonic

د) Atonic: این نوع صرع اغلب جوانان را درگیر میکند و افراد مبتلا باید خیلی مواظب باشند، چون حملات آتونی در آنها ممکن است همراه با سقوط بوده و آسیب های جدی به آنها وارد شود.

ه) Infantile Spasm: اسپاسم شیرخواران، نوعی صرع با پیش آگهی ضعیف است که ممکن است به عقب ماندگی ذهنی بیانجامد. در این نوع صرع فلکسورهای فرد مبتلا منقبض شده، یعنی سر خم شده، آرنجها خم می شوند و دستها به سمت جلوی سینه کشیده میشوند، این نوع حمله به علت شباهت به سلام کردن افراد شرقی (کدوم شباهت؟) به نام Salaam Attack هم شناخته می شود!

***نکته:** هنگام مواجهه با یک فرد صرعی، باید او را به بغل بخوابانیم (به دلیل عوارض اتونوم مثل آسیبیره شدن مواد غذایی و ...)، حتی الامکان زیر سر او بالشی را قرار داده و بین دو فک او چیزی قرار دهیم تا زبان خود را گاز نگیرد.

***نکته:** درمان انواع صرع های ژنرالیزه (اولیه و ثانویه) یکسان است.

***نکته:** درمان صرع علامتی است.

***نکته:** عمده ی صرع ها، ایدیوپاتیک هستند و دلایل دیگر از جمله سابقه ی خانوادگی، آسیب به سر، Iatrogenic، وقایع حول تولد و الکلیسم در رده های بعد قرار دارند.

روش کشف داروهای ضد صرع:

1- PTZ Test: Pentylenetetrazol (PTZ) روی کانال های کلسیمی موسوم به Low Threshold Calcium Channels یا Transient (T type) Calcium Channels اثر گذاشته (فعال کرده) (علی الخصوص در نورونهای تالامیک) و باعث القای صرع Petitmal میشود. داروهایی که بتوانند صرع ناشی از PTZ را درمان کنند، روی صرع Petitmal نیز موثرند.

2- Maximal Electroshock (MES) Test: در این تست، ایمپالس هایی با فرکانس بالا را در مغز مدل حیوانی ایجاد میکنند که باعث القای صرع Grandmal از طریق تحریک کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ می شود. داروهایی که صرع ناشی از MES را مهار میکنند، در درمان صرع Grandmal نیز موثرند.

3- Electrical Kindling: در این تست، یک الکتروود را در سیستم لیمبیک حیوان قرار داده و به مدت 5 روز با یک پروتکل خاص، شروع به دادن ایمپالس هایی با فرکانس پایین میکنند و به تدریج فرکانس را بالا میبرند و از طریق فعال کردن کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ، صرعی مشابه صرع Complex Focal را ایجاد می کنند. لذا داروهای درمان کننده ی صرع ناشی از Electrical Kindling، اغلب در درمان صرع Complex Focal نقش دارند.

***نکته:** دارودرمانی صرع های Focal و ژنرالیزه (به غیر از Petitmal) به یک شکل انجام می شود.

*** مکانیسم های درمانی داروهای ضد صرع:**

الف) اثر مهاری روی سیستم گلوتامرژیک:

با توجه به شکل صفحه ی بعد:

1- مهار کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ در نورون پیش سیناپسی (صرع های Grandmal و Complex Focal):
فنی توپین، کاربامازپین، لاموترژین، لاکوسامید، زونیسامید و والپروئیک اسید

2- مهار کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع N در نورون پیش سیناپسی و نوع T در نورون پس سیناپسی (صرح Petitmal): اتوسوکسیماید، لاموترژین، گاباپنتین، پرگابالین، زونیسامید و والپروئیک اسید

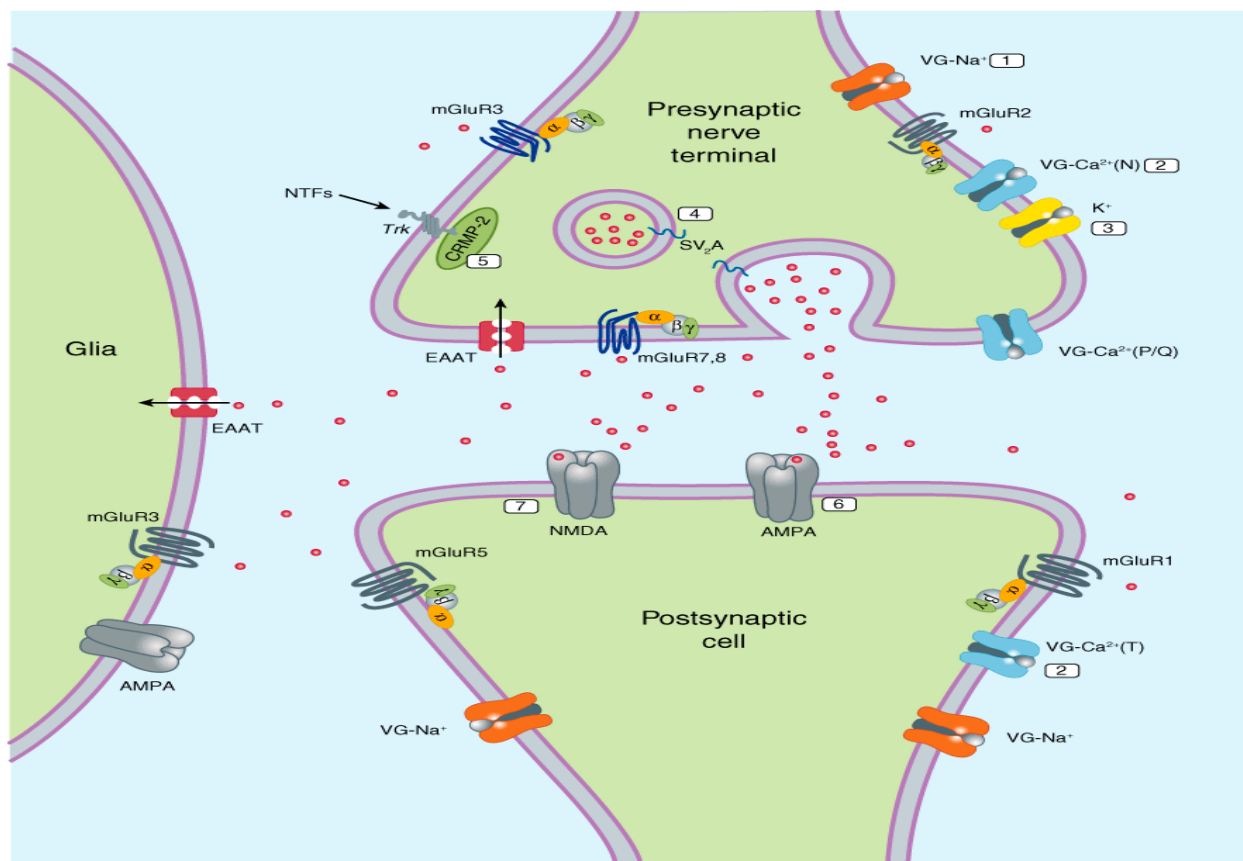
3- تحریک کانال پتاسیمی در نورون پیش سیناپسی: رتیگابین

4- مهار کننده ی اتصال و زیکول گلوتامات به غشای نورون پیش سیناپسی از طریق مهار Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A یا SV2A: لوتیراستام

5- جلوگیری از رشد و نمو آکسون پیش سیناپسی از طریق مهار پروتیین 2 Collapsin-Response Mediator Protein یا CRMP-2: لاکوسامید

6- مهار کننده ی رسپتور گلوتامات از نوع AMPA: فنوباربیتال، لاموترژین، توپیرامات

7- مهار کننده ی رسپتور گلوتامات از نوع NMDA: فلبامات



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

(ب) اثر تقویتی روی سیستم گابائریک:

با توجه به شکل صفحه ی بعد:

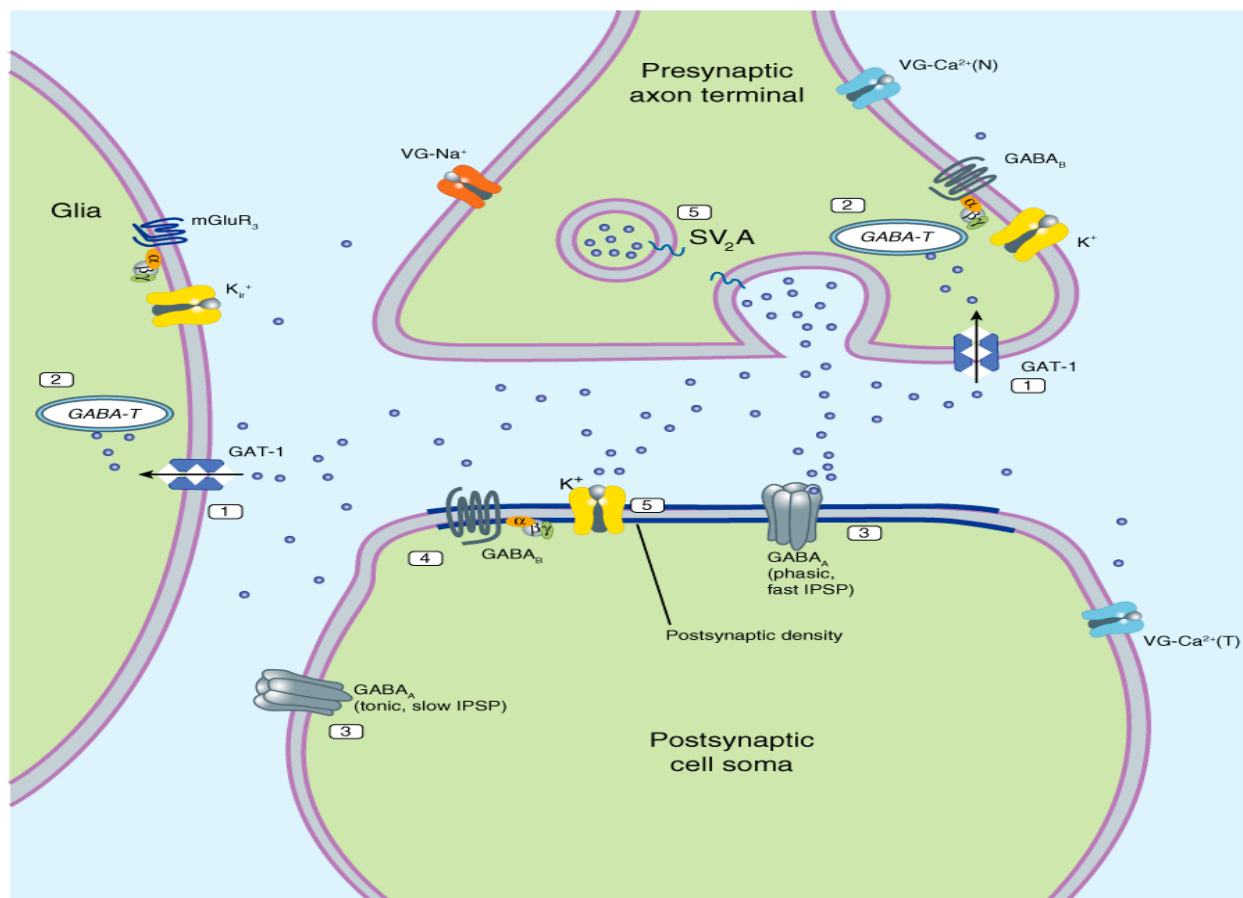
1- مهار GABA Transferase-1 یا GAT-1 و جلوگیری از باز جذب مجدد GABA: تیاگابین

2- مهار GABA Transaminase و جلوگیری از تجزیه ی GABA: ویگابترین و والپروئیک اسید

3- تحریک رسپتور $GABA_A$: بنزودیازپین ها و فنوباریتال

4- تحریک رسپتور $GABA_B$

5- تحریک $SV2A$

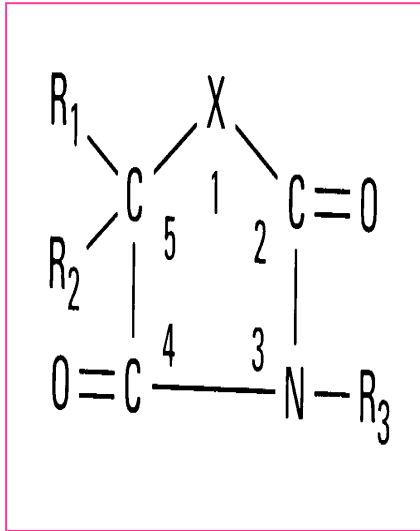


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ج) تحریک عصب واگ یا VNS: این فرایند در افراد دارای صرع Partial مقاوم به دارو استفاده می شود. در این افراد یک الکتروود در سمت چپ قفسه ی سینه و یک الکتروود در گردن کار گذاشته می شود، که با فرستادن ایمپالس هایی میتواند در درمان افراد مبتلا به افسردگی یا صرع Partial موثر باشد.

* شیمی داروهای ضد صرع:

به گفته ی استاد، شیمی این داروها برای ما مهم نیست، ولی یک سری از حرفهای ایشان (چه در مورد شیمی و چه موارد غیر شیمی که در خلال بحث های شیمی مطرح شد) به نظرم مهم بود که در زیر اضافه کردم:



1- ساختار کلی داروهای ضد صرع به صورت رو به رو است. X خانواده ی دارو (هیدانتوبین، آگزازولیدینه دیون ها، باربیتوراتها، سوکسینیمیدها و ...) را مشخص می کند. R_1 و R_2 مکانیسم دارو را مشخص می کنند.

2- سر دسته ی دارویی این چند خانواده عبارتند از: فنی توپین برای هیدانتوبین ها، کاربامازپین برای آگزازولیدینه دیون ها، فنوباریتال برای باربیتوراتها و اتوسوکسیماید برای سوکسینیمیدها

3- اگر به جای R_1 و R_2 گروه های فنیل قرار دهیم، فنی توپین و اگر به جای R_1 و R_2 گروه آلکیل قرار دهیم، اتوسوکسیماید به دست می آید.

4- کاربامازپین ساختاری مشابه ضد افسردگی های سه حلقه ای یا TCAها مثل ایمی پرامین دارد. هم کاربامازپین و هم TCA ها در درمان دردهای نوروپاتی کاربرد دارند.

5- لاموترژین در درمان صرع بزرگ یا Grandmal و صرع کوچک یا Petitmal کاربرد دارد.

6- والپروئیک اسید در درمان همه نوع صرعی کاربرد دارد.

7- ویگابترین و گاباپنتین در درمان صرع، به عنوان داروهای کمکی یا Adjuvant به کار می روند.

*فارماکوکینتیک کلی داروهای ضد صرع:

1- فراهمی زیستی این داروها در مصرف خوراکی بالا و بین 80 تا 100 درصد است.

2- به جز فنی توپین و والپروئیک اسید، تمایل اتصال آنها به پروتئین های پلاسما کم است. لذا هنگام تجویز دو داروی مذکور، باید مراقب داروهای مصرفی دیگر نظیر وارفارین باشیم. چون اینها با هم بر سر اتصال به پروتئین رقابت کرده و غلظت آزاد یکدیگر را زیاد میکنند.

3- این داروها محلول در چربی بوده و متابولیسم کبدی دارند.

4- این داروها به طور متوسط نیمه عمری در حدود 12 ساعت دارند.

5- این داروها می توانند القا کننده ی آنزیم های کبدی (فنی توپین و فنوباریتال) یا مهارکننده ی این آنزیم ها (والپروئیک اسید) باشند.

* فنی توپین:

- اشکال دارویی: کپسول، قرص جویدنی، سوسپانسیون و کپسولهای آهسته رهش (مصرف 1 بار در روز). این دارو به صورت پماد نیز موجود است که در بهبود زخم های پوستی اثر دارد. فرم IV این دارو هم وجود دارد که در اورژانس های آریتمی به کار می رود. Fosphenytoin پیش ساز محلول در آب فنی توپین است که هم به صورت IV و هم به صورت IM موجود است.

- مکانیسم اثر: این دارو مهار کننده ی کانال های سدیمی است و هنگامی که این کانالها برای ورود سدیم باز می شوند، این دارو با بستن این کانال ها، آنها را وارد یک Refractory Period می کند. این دارو به گفته ی استاد و نه به گفته ی کاتزونگ، از رها شدن گلوتامات نیز جلوگیری میکند.

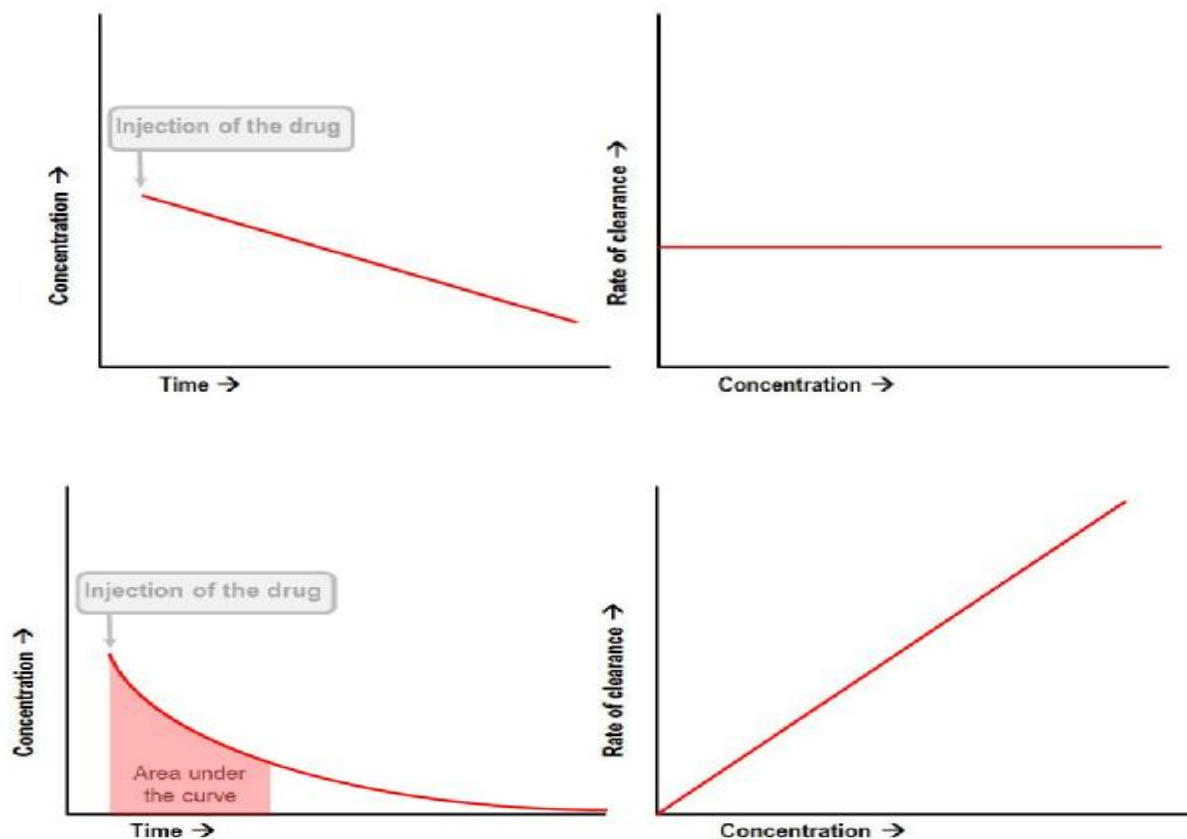
• فارماکوکینتیک اختصاصی دارو:

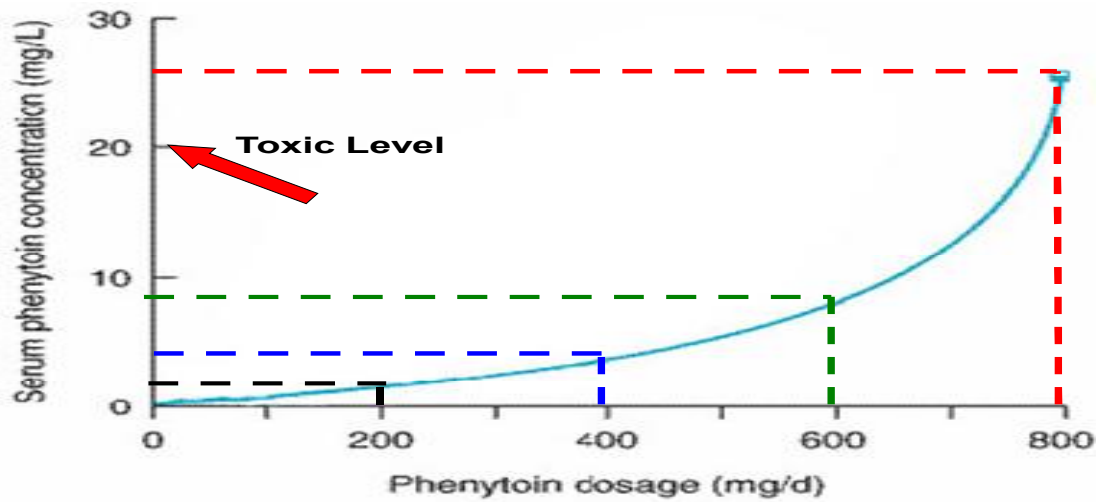
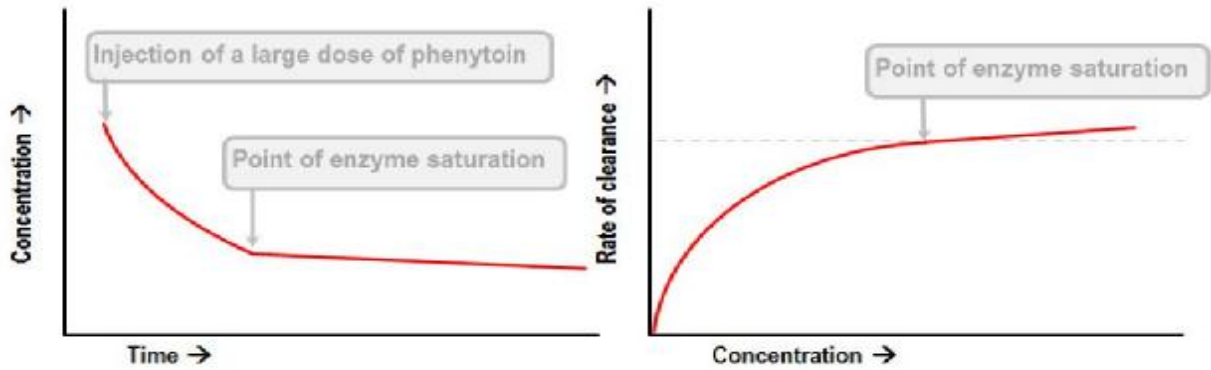
از آنجایی که استاد کمی این قسمت را گنگ توضیح دادند، کمی بیشتر این قسمت را توضیح می‌دهم.

اگر یادتان باشد، داروها از نظر Elimination در دو دسته ی Zero Order Kinetic و First Order Kinetic قرار می‌گرفتند. در داروهایی که کینتیک درجه اول داشتند، هر چه غلظت دارو بالاتر می‌رفت، کلیرانس آنها هم به تناسب بالاتر می‌رفت. داروهای دارای کینتیک درجه صفر، مستقل از غلظتشان کلیرانس ثابت داشتند. این داروها اگر با Rate بیشتر از Rate کلیرانسشان تجویز شوند، مسمویت ایجاد میکنند.

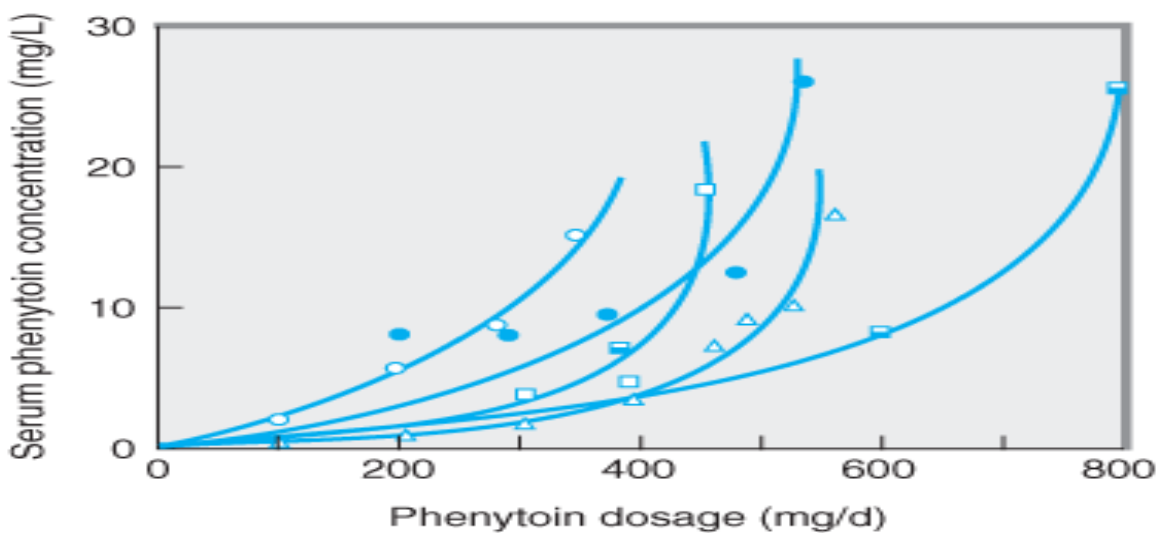
اما فنی توپین تا حدود غلظت 500 میلی‌گرم بر لیتر در سرم، کینتیک درجه 1 دارد. اما بعد از آن به دلیل اشباع آنزیم‌های کبدی، کینتیک آن درجه صفر می‌شود و کوچکترین بی‌احتیاطی در افزایش دوز می‌تواند به مسمویت منجر شود.

نمودارها از بالا به پایین: درجه صفر، درجه 1 و فنی توپین و فنی توپین





با توجه به نمودار زیر که در 5 بیمار مختلف گرفته شده است، به عقیده ی استاد، درمان دارویی در هر فرد با فرد دیگر باید فرق کند، که خوب این امری غیر ممکن است که برای هر نفر یک گایدلاین خاص در نظر گرفت.



اما کاتزونگ برای درمان با فنی توپین این راهکار را پیشنهاد می دهد: برای شروع درمان، دوز 300 میلی گرم را فارغ از وزن بیمار به او می‌دهیم و وضعیت او را تحت نظر می‌گیریم. اگر بیمار درمان نشود، از اینجا به بعد باید هر بار به دوز دارو 25 تا 30 میلی‌گرم اضافه کنیم و بعد از هر بار اضافه کردن، زمانی را صبر کنیم تا Steady State جدید حاصل شود و دوباره مریض را چک کنیم و همین روند ادامه می‌یابد. البته بخش آخر را استاد به صورت کلی گفتند.

نکته‌ی مهم این است که یک مریض در طول درمان خود با فنی توپین، همواره باید از یک پزند برای درمان استفاده کند.

دو داروی فنی توپین و والپروئیک اسید به علت تمایل بالا به پروتئین‌های پلاسما باید با احتیاط با هم مصرف شوند (والپروئیک اسید تمایل بیشتری دارد). هر چند کنش‌های این دو دارو مفصل‌تر و پیچیده‌تر از آن است که اینجا نوشته شود!

• عوارض دارو:

1- نیستاگموس: در صورت مشاهده، نیازی به تعدیل دوز نیست.

2- دوبینی: باید دوز دارو کم شود.

3- آتاکسی

4- Sedation و خواب‌آلودگی در دوزهای بالا

5- هیرسوتیسم و Coarse شدن صورت

6- هایپرپلازی لثه: باید دارو قطع شده و لثه جراحی شود چون این عارضه برگشت پذیر نیست.

7- استئومالاسی: احتمالاً به دلیل القای آنزیم‌هایی که ویتامین D را کاتابولیزه می‌کنند.

*** نکته:** Sedation، آتاکسی، دوبینی و گیجی از عوارض مشترک داروهای ضد صرع هستند.

* کاربامازین:

• اشکال دارویی: قرص، قرص جویدنی، سوسپانسیون، کپسول و قرص آهسته رهش (2بار در روز)

• مکانیسم: گفته شد. این دارو در درمان اختلال دوقطبی نیز کاربرد دارد.

• فارماکوکینتیک اختصاصی دارو: این دارو دارای پدیده‌ی Auto Induction یا خود القایی است. یعنی خودش کاتابولیزم خودش را القا می‌کند. لذا پس از 1 هفته باید دوز آن را بالا برد. این دارو متابولیت فعال دارد.

• عوارض دارو:

1- دوبینی و آتاکسی

2- آنمی آپلاستیک

• نکات دیگر:

1- مصرف این دارو با والپروئیک اسید، کلیرانس آن را کاهش می‌دهد. لذا عارضه‌ی آنمی آپلاستیک ممکن است در این بیماران تشدید شود.

2- به دلیل خطر عارضه‌ی آنمی آپلاستیک، مریض مصرف‌کننده‌ی کاربامازین باید هر چند وقت یکبار CBC دهد.

Oxcarbazepine-3، عضو دیگری از Oxazolidinedione هاست که سمیت و Potency کمتری نسبت به کاربامازپین دارد.

* فنوباربیتال:

- اشکال دارویی: قرص، کیسول، الگزیر (شربت با حلال الکل)، IM و IV
- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: این دارو و سایر باربیتورات ها استفاده ی گسترده ای ندارند. چون در دوزهای بالا می توانند باعث CNS Depression، تضعیف مرکز تنفس و ایجاد کما شوند (به دلیل بلاک کردن دریچه های سدیم و کلسیم در دوزهای بالا). علاوه بر این، این داروها می توانند گیجی شدید و اعتیاد ایجاد کنند.
- اندیکاسیون های مصرف:

1- تشنج کودکان

2- حملات تشنجی که نمی توان آن را خوب کنترل کرد.

* پریمیدون:

- اشکال دارویی: قرص و سوسپانسیون
- مکانیسم اثر: این دارو به خودی خود کانال سدیمی را مهار میکند. اما این دارو دو متابولیت فعال دارد که یکی فنوباربیتال است و دیگری یک چیز دیگر (!) (بیشتر بدانید: یک چیز دیگر فنیل اتیل مالونامید یا PEMA است) که این یک چیز دیگر هم خاصیت ضد صرع دارد.
- عوارض دارو:

1- عوارض مشابه فنوباربیتال

2- در موارد نادر، آگرانولوسیتوز گزارش شده است که به همین دلیل بیمار باید هر چند وقت یکبار CBC دهد.

* لاموترژین:

- اشکال دارویی: قرص
- مکانیسم اثر: گفته شد. علاوه بر صرع هایی که در مکانیسم گفته شد، در درمان صرع میوکلونیک و اختلال دوقطبی نیز کاربرد دارد.
- عوارض دارو: این دارو می تواند سبب راش های جلدی علی الخصوص در کودکان شود.

* فلیامات:

- اشکال دارویی: قرص و سوسپانسیون
- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: این دارو خطر ایجاد هپاتیت و آنمی آپلاستیک را دارد. در نتیجه افراد مصرف کننده باید مرتباً از نظر LFT و CBC چک شوند.

* رتیگابین:

- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: این دارو دارای تداخل دارویی فوق العاده کمی است.
- نکات دیگر: این دارو در درمان صرع Partial کاربرد دارد، البته به عنوان داروی کمکی یا Adjuvant

*** توپیرامات:**

- اشکال دارویی: قرص و کپسول
- مکانیسم اثر: گفته شد. این دارو در درمان صرع Partial و Grandmal و نیز پیشگیری از میگرن (با دوز کمتر از صرع) موثر است.

*** لوتیراستام (Levetiracetam):**

- اشکال دارویی: محلول، تزریقی و قرص
- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: به دلیل اینکه متابولیسم آن به سیتوکروم P450 بستگی ندارد، تداخلات دارویی آن کم است.
- عوارض دیگرش همان عوارض عمومی است.
- نکات دیگر: در درمان صرع های Partial و Myoclonic موثر است.

*** استازولامید:**

- مکانیسم اثر: این دارو با دو مکانیسم اثر ضد صرع خود را اعمال میکند:
- 1- با مهار آنزیم کربنیک آنهیدراز، خروج بی کربنات را از طریق کانال کلر رسپتور گابا مهار کرده و در نتیجه از دیولاریزاسیون نورون جلوگیری میکند.
- 2- با ایجاد محیط اسیدی اطراف نورون، فعالیت آن را مهار میکند (این را استاد نگفت).
- عوارض دارو: این دارو به علت ایجاد اسیدوز، چه به عنوان ضد صرع و چه به عنوان دیورتیک نمیتواند طولانی مدت مورد مصرف قرار بگیرد. ضمناً این دارو دارای ساختمان سولفونامیدی است که می تواند ایجاد حساسیت من جمله راش پوستی کند.
- نکات دیگر: این دارو بالقوه می تواند در درمان همه ی صرع ها موثر باشد، ولی به علت عوارضی که دارد، از این دارو در درمان صرع در خانمهایی استفاده می شود که به علت تغییرات هورمونی حول قاعدگی، دچار تشنج می شوند.

*** زونیسامید:**

- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: این دارو هم ساختمان سولفونامیدی داشته و می تواند حساسیت و راش جلدی دهد.
- نکات دیگر: این دارو در درمان انواع صرع ها و اسپاسم شیرخواران نیز موثر است.

*** لاکوسامید:**

- مکانیسم اثر: گفته شد.
- نکات: این دارو به عنوان داروی کمکی در درمان صرع Partial موثر است. علاوه بر آن، در درمان درد های نوروپاتی و مزمن نیز موثر است.

*** گاباپنتین:**

- اشکال دارویی: محلول و قرص
- مکانیسم اثر: با بلاک کردن دریچه کلسیم از رهایش گلوتامات جلوگیری میکند. ضمناً جذب گلوتامات (پیش ساز گابا) در نورونهای گابائریک را زیاد کرده و از این طریق به ساخته شدن گابا کمک کرده و علاوه بر آن اثر گابا را تقویت می کند.
- عوارض دارو: عوارض عمومی داروهای ضد صرع

- نکات دیگر: این دارو در درمان انواع صرع به عنوان درمان کمکی به کار میرود. این دارو در درمان دردهای نوروپاتی، نوروپاتی دیابتی و Post herpetic Neuralgia موثر است.

*ویگابترین:

- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: این دارو به دلیل داشتن عوارضی همچون نقص در میدان بینایی، التهاب میلین و افزایش وزن، داروی انتخابی اول در درمان ضد صرع نیست.
- نکات دیگر: این دارو به عنوان داروی کمکی در درمان صرع های Partial و صرع شیرخواران موثر است.

*تیاگابین:

- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: عوارض عمومی
- نکات دیگر: این دارو به عنوان درمان ضد صرع کمکی به کار می رود.

*اتوسوکسیماید:

- اشکال دارویی: قرص و شربت
- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: عوارض آن کم و عمومی است و به ندرت می تواند مشکلات گوارشی و سکسکه ایجاد کند.
- نکات دیگر:

1- این دارو خط اول درمان صرع Petitmal است.

2- تریمتادیون از اعضای قدیمی خانواده ی سوکسینیمیدهاست که امروزه به دلیل عوارض زیاد، منسوخ شده است.

*والپروئیک اسید / سدیم والپروئات:

- اشکال دارویی: کپسول، شربت، قرص آهسته رهش و IV
- مکانیسم اثر: گفته شد.
- عوارض دارو: عارضه ی مهم این دارو، عارضه ی کبدی است. لذا فرد مصرف کننده باید هر 4 ماه یکبار LFT خود را چک کند. این عارضه مخصوصا کودکان زیر 2 سال را درگیر میکند.
- نکات دیگر: این دارو در صرع کوچک تنها، استفاده نمیشود. ولی اگر این صرع Petitmal تبدیل به Grandmal شود، آن وقت این دارو اندیکاسیون پیدا می کند.

*آنالوگ های رسپتور گابا:

این دسته داروها شامل باربیتورات ها و بنزودیازپین ها می باشد. قبلا در مورد باربیتورات ها و سر دسته ی آنها یعنی فنوباریتال بحث شد. اما به نکات زیر در مورد بنزودیازپین ها توجه کنید:

- 1- دیازپام و لورازپام در درمان Status Epilepticus یا بحران صرعی، به کار میروند. ولی به علت ایجاد Sedation زیاد، در درمان نگهدارنده اندیکاسیونی ندارند.
- 2- کلونازپام در درمان صرع های Petitmal، میوکلونیک و اسپاسم شیرخواران نقش دارد.
- 3- نیترازپام کوتاه اثر بوده و در درمان اسپاسم شیرخواران و صرع میوکلونیک نقش دارد.

4- کلورازپات، در درمان صرع های Complex Focal نقش دارد.

5- کلوبازام: در درمان انواع صرع نقش دارد.

*** نکات مهم:**

- 1- در درمان صرع باید با فارماکوکینتیک داروها آشنا باشیم. دو داروی اتوتوبین و مفنی توبین که از هیدانتوبین ها هستند و درمان با آنها تقریباً منسوخ شده است، کینتیک درجه صفر دارند.
- 2- در درمان ضد صرع باید بدانیم که دو داروی فنی توبین و فنوباریتال، Narrow Therapeutic Index دارند.
- 3- در درمان ضد صرع، باید دوز توکسیک داروها را بدانیم.
- 4- امروزه در درمان صرع معمولاً دو دارو را به کار میبرند. باید توجه کرد که چه افزایش و چه کاهش دوز داروهای ضد صرع باید تدریجی باشد.

*** درمان ضد صرع و بارداری:**

- 1- اصولاً افراد مبتلا به صرع نباید باردار شوند، ولی اگر باردار شدند مجبور به استفاده از داروهای ضد صرع هستند.
- 2- داروهای ضد صرع از نظر ایمنی در حین بارداری در دسته ی D قرار میگیرند. یعنی تراژنسیته ی آنها در حیوانات اثبات شده است و گزارش هایی از تراژن بودن آنها در انسانها نیز وجود دارد.
- 3- 4 داروی، فنی توبین، پرمیدون، کاربامازپین و فنوباریتال، با القای آنزیمی، کاتابولیسیم ویتامین k را بالا می برند و لذا افراد مصرف کننده ی این دارو ها در طی حاملگی، باید از Supplement های ویتامین K استفاده کنند.
- 4- داروها ضد صرع به طور کلی باعث ایجاد شکاف کام (علی الخصوص در مورد فنی توبین و فنوباریتال)، مشکلات قلبی و لوله عصبی (مخصوصاً Spina Bifida در والپروئیک اسید) می شود.
- 5- تراژن بودن دو داروی توپیرامات و زونیسامید، قویاً در حیوانات اثبات شده است.

*** درمان بحران صرع یا Status Epilepticus:**

برای درمان این بیماران در حالت اورژانس به ترتیب مراحل زیر را انجام می دهیم:

- 1- راه های تنفسی را باز می کنیم.
- 2- دیازپام یا لورازپام را به صورت IV تزریق میکنیم. لورازپام در این مورد ارجح است، چرا که به دلیل نداشتن متابولیت فعال بر خلاف دیازپام، recovery مریض زودتر صورت می گیرد.
- 3- سپس فنی توبین IV را به مریض تزریق میکنیم و مادام اینکه امکان تراکئوستومی وجود دارد، نباید از دپرسیون تنفسی بترسیم.
- 4- در صورت عدم پاسخ دهی موارد بالا، فنوباریتال IV را تزریق می کنیم.
- 5- در صورتی که در همه ی موارد بالا به شکست برخوردیم، مریض را Intubate کرده و به مریض بیهوشی عمومی می دهیم. البته در اسلاید استاد در این مرحله، استفاده از نوروماسکولار بلاکر های خانواده ی کورار نیز گفته شده که استاد به آن اشاره ای نکردند.

ü Pharmacology of Parkinson's Disease:

*توضیح چند اصطلاح:

1- Neurodegenerative Disorder: به بیماری اطلاق می شود که در آن نورونها در مناطق خاصی از مغز، به صورت پیشرونده و غیر قابل برگشت از بین می روند.

2- بیماری پارکینسون: نوعی بیماری نورودژنراتیو است که در آن نورون های دوپامینرژیک در Substantia Nigra از بین میروند.

*** نکته:** دوپامین مترشح از Substantia Nigra، ترشح استیل کولین را در Corpus Striatum مهار میکند. این فرایند ترشح گابا در Corpus Striatum را که وابسته به استیل کولین است را مهار میکند. استناد تاکید خاصی داشتند که استیل کولین ترشح دوپامین را هم مهار میکند!

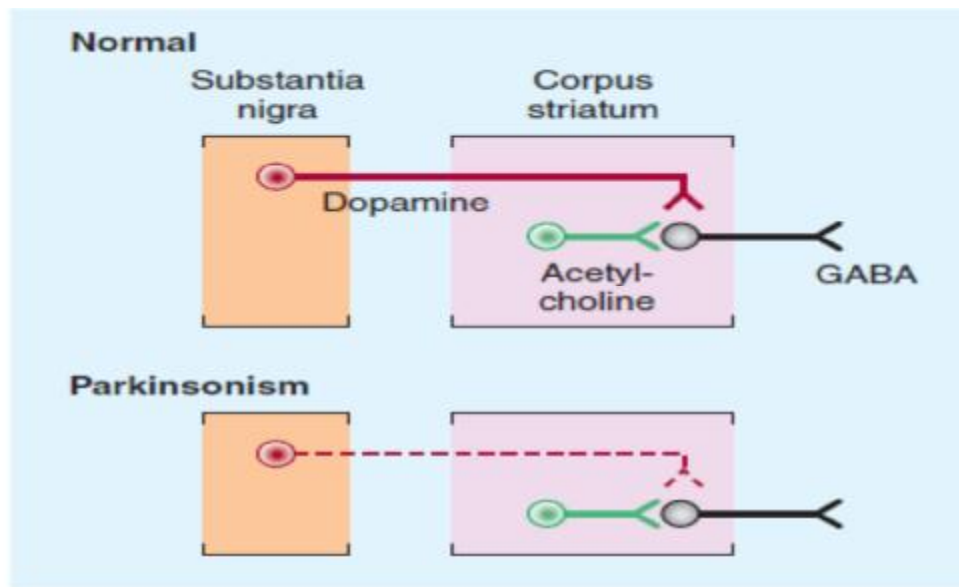


FIGURE 28-2 Schematic representation of the sequence of neurons involved in parkinsonism. **Top:** Dopaminergic neurons (red) originating in the substantia nigra normally inhibit the GABAergic output from the striatum, whereas cholinergic neurons (green) exert an excitatory effect. **Bottom:** In parkinsonism, there is a selective loss of dopaminergic neurons (dashed, red).

* علایم اصلی پارکینسون:

1- برادی کینزی

2- Muscle Rigidity

3- Resting Tremor

4- Postural Imbalance

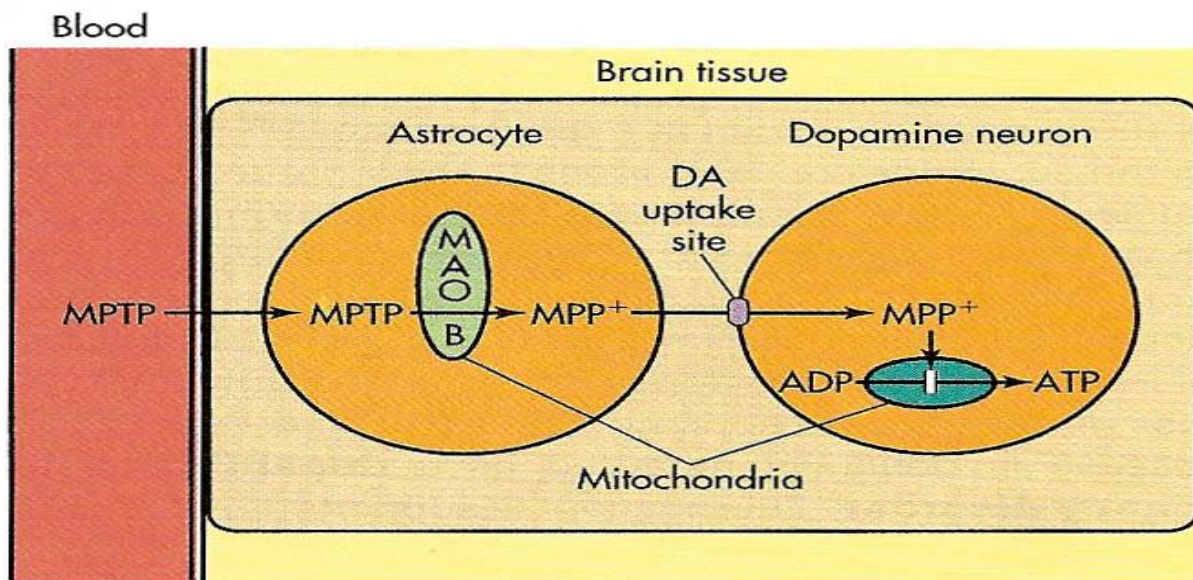
*** نکته:** با افزایش سن، شیوع پارکینسون در مردان بیشتر از زنان می شود.

*** انواع مسیر های دوپامینرژیک مغز:**

- 1- کنترل حرکت: سیستم Nigrostriatal از Substantia Nigra به Corpus Striatum
- 2- کنترل رفتار: سیستم مزولیمبیک و مزوکورتیکال، که از Ventral Tegmental Area (VTA) منشأ گرفته و به سیستم لیمبیک یا کورتکس مغز میرود.
- 3- کنترل سیستم اندوکرین: سیستم Tuberohypophyseal که از هیپوتالاموس شروع شده و به هیپوفیز میرود. دوپامین در اینجا، ترشح پرولاکتین را از هیپوفیز مهار میکند.

*** پاتوفیزیولوژی پارکینسون:**

- 1- دو پروتیین مهم در ایجاد پارکینسون نقش بازی میکنند:
الف) آلفا – سینوکلین: این پروتیین در Turnover و Release دوپامین نقش دارد.
ب) پارکین: پروتیینی که در Degradation پروتیین های نورون نقش بازی میکند.
حال اگر در دو پروتیین فوق، جهشی رخ دهد، تجمع آلفا – سینوکلین و یا تجمع سوبستراهای پارکین، باعث تجمع پروتیینی در داخل نورون میشود که به آن Lewy Body میگویند که باعث نابودی نورون میشود.
- 2- در این بیماری، پروتیین های آپوپتوتیک به دلایل نامعلومی، زیاد فعال هستند.
- 3- توکسین های مختلف باعث نابودی نورونها می شوند. مثلا MPTP یا 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine، باعث قطع فسفریلاسیون اکسیداتیو در نورونها میشود.



MPP: 1-methyl-4-phenylpyridinium

- 4- اکسید شدن دوپامین باعث ایجاد ماده ای به نام DOPAC می شود، در طی این فرآیند، هیدروژن پروکسید تولید می شود که این ماده در مکانی مثل Substantia Nigra که آهن زیادی دارد، تبدیل به رادیکال هیدروکسیل میشود. حال اگر آنتی اکسیدانهای بدن مثل گلوتاتیون این رادیکالهای آزاد را از بین نبرند، این رادیکال های آزاد به نورونها آسیب می زنند.
- 5- پیری و تولید ناکافی انرژی نیز از عوامل ایجاد پارکینسون هستند.

***نکته:** Substantia Nigra در افراد معمول پیگمانته است. ولی در پارکینسون، فقدان نورون باعث از دست رفتن پیگمانتاسیون Substantia Nigra می شود.

*** نکته:** پروتوکل کلی در درمان پارکینسون، سرکوب سیستم کولینرژیک یا تقویت سیستم دوپامینرژیک است.

*** نکته:** 6-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) و MPTP دو ماده ای هستند در روند کشف داروهای آنتی پارکینسون، از آنها برای القای پارکینسون در مدل های حیوانی استفاده می شود.

*** دسته های داروهای درمان کننده ی پارکینسون:**

1- مشتقات دوپامین: دوپامین به خودی خود نمیتواند مورد استفاده قرار گیرد. چون هم نیمه عمر آن کم است و هم از سد خونی – مغزی عبور نمیکند. لذا از پیش ساز دوپامین به نام Levo Dopa یا L-Dopa استفاده می شود. این دارو اگر به تنهایی تجویز شود، در محیط توسط آنزیم دوپا دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل می شود. دوپامین هم در محیط به درد ما نمیخورد. پس ما باید از داروهای Dopa Decarboxylase Inhibitor استفاده کنیم. دو نوع دارو در این دسته داریم: Benserazide و Carbidopa.

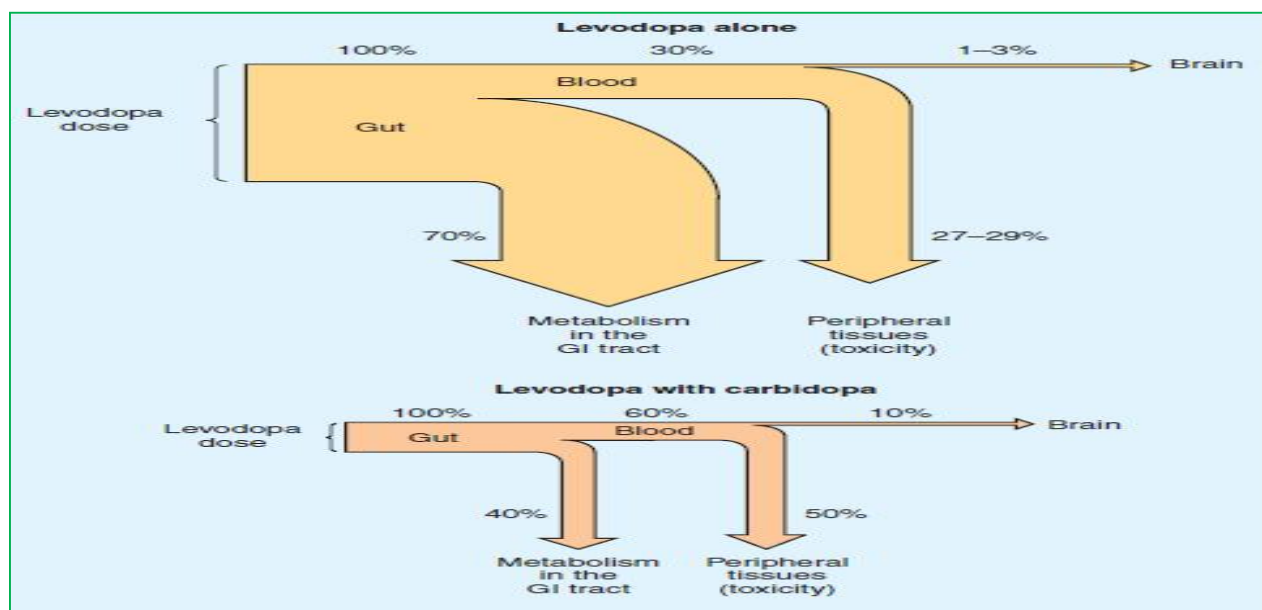
L-Dopa باید با غذاهای کم پروتئین مصرف شود، زیرا اسیدهای آمینه در جذب، با این دارو رقابت میکنند، ولی به علت حالت تهوعی که ایجاد میکند (به علت تحریک رسپتور D2 در مغز) باید با غذا مصرف شود تا مخاط دستگاه گوارش کمتر تحریک شود. L-Dopa می تواند سبب بی اشتهایی و تهوع (تحریک رسپتور های دوپامین در مرکز تهوع) شود. L-Dopa

با اثرگذاری روی مسیرهای رفتاری ممکن است سبب اضطراب، بی خوابی، گیجی، توهم، آژینه شدن و نیز ابتلا به سایکوز شود. سایکوز در این موارد، توسط آنتی سایکوتیک های آتیپیک مثل، Clozapine، Olanzapine، Quetiapine و Risperidone درمان میشود.

گاهی ممکن است L-Dopa در محیط به دوپامین تبدیل شود و ایجاد تاکی کاردی کند که باید در افرادی با مشکل قلبی مدنظر باشد .

L-Dopa میتواند سبب Depression و هایپوتنشن نیز شود.

این داروها خط اول درمان پارکینسون هستند.

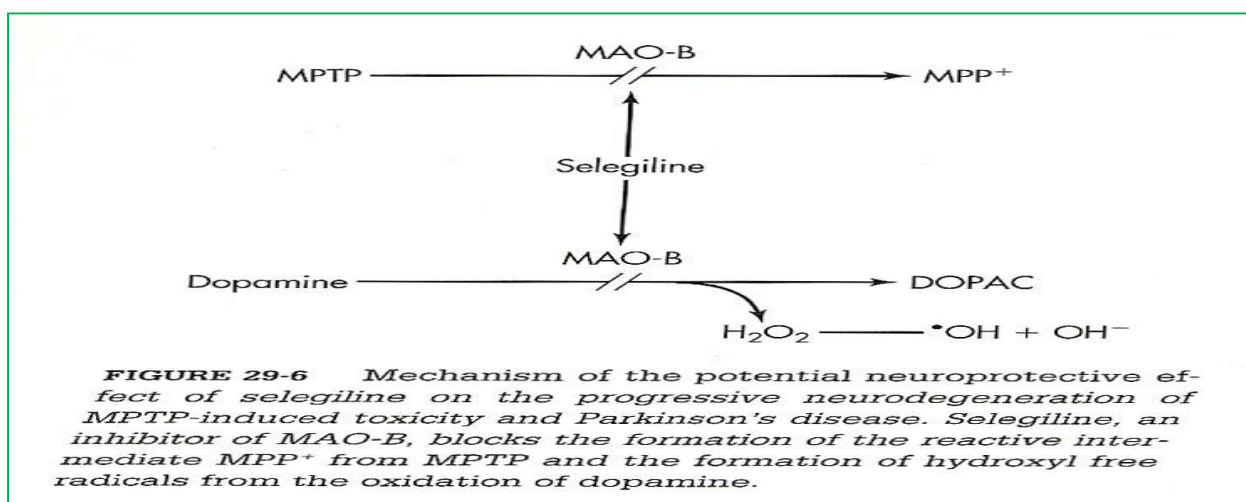


2- MAO Inhibitors: این داروها در دوز های معمول، مهارکننده ی MAO B هستند، ولی در دوزهای بالا MAO A را هم مهار می کنند (بیشتر بدانید: MAO A دوپامین، نوراپی نفرین و سروتونین و MAO B دوپامین را تجزیه می کند). در این دسته ما Selegiline و Rasagiline را داریم.

فرآورده های تخمیری مثل آبجو، برخی نانها و پنیرها، حاوی ماده ای به نام تیرامین هستند. تیرامین رهاش کاته کولامین ها را زیاد میکند. حالا اگر ما مهار کننده های MAO را همراه با تیرامین مصرف کنیم، از یک سو مقادیر کاته کولامین ها بالا می رود و از سوی دیگر، این کاته کولامین ها کم تر تجزیه می شوند، این می تواند باعث تاکی کاردی و هایپرنتشن خطرناک شود.

این داروها نباید در شب استفاده شوند، چون بی خوابی می دهند.

این داروها هم اثر آنتی اکسیدانی و هم اثر Neuroprotective دارند که مکانیسم Neuroprotective بودن آن را در زیر میبینید:



3- COMT Inhibitor: این داروها آنزیم COMT که دوپامین را تجزیه می کند، مهار میکند. لذا مهار این آنزیم، مدت زمان اثر دوپامین را بالا می برد. Entacapone و Tolcapone از این دسته اند. Entacapone ارجح بر Tolcapone است، چون عوارض زیادی دارد.

*** Combination Therapy پارکینسون با سه داروی فوق:

الف) به مجموع L-Dopa و Carbidopa، Sinemet میگویند. این دارو می تواند 100 یا 250 میلیگرم L-Dopa را همراه با 25 میلیگرم Carbidopa داشته باشد.

ب) Parcopa مشابه Sinemet است، ولی در بزاق حل شده و سریعتر در دستگاه گوارش جذب می شود.

ج) Stalevo، مخلوطی از L-Dopa، Carbidopa و Entacapone است.

مکانیسم این Combination Therapy ها را در شکل زیر می بینید:

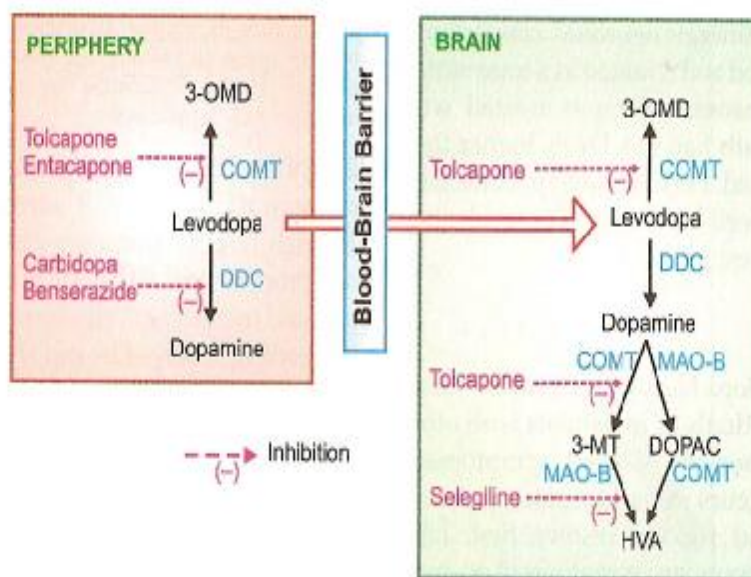


Fig. 29.2: Metabolic pathways of levodopa in the periphery and the brain.

3-OMD—3-O-methyldopa; COMT—Catechol-O-methyl transferase; MAO—monoamine oxidase; 3-MT—3-methoxytyramine; DOPAC—3,4 dihydroxy phenylacetic acid; HVA—Homovanillic acid (3-methoxy-4-hydroxy phenylacetic acid), DDC—Dopa decarboxylase

نکاتی در مورد پروتوکل درمانی بالا:

(الف) 80% افرادی که درمان می شوند بهتر شده و 20% هم کاملاً خوب می شوند.

(ب) از عارضه های L-Dopa حرکات غیر عادی است.

(ج) اثر L-Dopa به مرور زمان کاهش پیدا میکند.

(د) End of Drug Phenomena: در این پدیده، اگر قرار است دارو بعد از 6 ساعت اثر خود را از دست بدهد، این امر در عرض 5 ساعت رخ می دهد.

(ه) On/Off Phenomena: در این پدیده، اثرات دارو در طی اثر دارویی، قطع و وصل می شود. اتیولوژی این پدیده به خوبی شناخته نشده و عده ای آن را ناشی از نوسانات پلاسمایی دارو و عده ای دیگر آن را ناشی از عدم حساسیت رسپتور های دوپامین می دانند. برخی برای مقابله با این پدیده، Drug Holiday را پیشنهاد می دهند که مخالفان این نظریه، با توجه به خط اول بودن این درمان، آن را قبول نمیکنند. عده ی دیگر توانستند با تجویز همزمان آگونیست های دوپامین، MAO Inhibitor و COMT Inhibitor ها جلوی این پدیده را بگیرند.

(و) بین COMT Inhibitor ها فقط Tolcapone قابلیت عبور از سد خونی - مغزی را دارد.

4- آگونیست های دوپامین: در دو دسته قرار میگیرند:

الف) Ergot Alkaloid ها: شامل بروموکریپتین و پرگولید می شود. این داروها عمدتاً در درمان گالاکتوره به کار می روند و نیز در مراحل وسطی و انتهایی پارکینسون همراه با L-Dopa به کار می روند.

ب) Non-Ergot Alkaloid ها: شامل Pramipexole و Ropinirole می شود. پرامی پکسول خاصیت آنتی اکسیدانی دارد. این داروها بهتر تحمل شده و عوارض گوارشی کمتری دارند. این داروها می توانند به عنوان مونوترایی در درمان پارکینسون به کار روند و کمتر پدیده ی On/Off ایجاد میکنند.
تهوع، گیجی، هایپوتنشن و توهم از عوارض این داروها هستند.

5- آنتی موسکارینیک ها: این داروها شامل بنزتروپین، بیپریدین و Trihexylphenidyl میشوند.

عوارض: خشکی دهان، تاری دید، اختلالات شناختی، بیبوست، احتباس ادراری، تاکی کاردی، بی اشتهاپی و سایکوز، میدریاز، گلوکوم، کم کردن خواب REM، کم کردن آستانه ی نیاز برای تشنج و خشکی دهان

6- آماناتادین: این دارو بالذاته یک داروی ضد ویروس است، اما رهایش دوپامین را هم بهبود میدهد. اثر آن از L-Dopa کمتر است و به عنوان داروی کمکی به کار می رود. بی خوابی، کابوس، گیجی و توهم از عوارض آن هستند.

Anti Alzheimer Drugs:

* پاتوفیزیولوژی آلزایمر:

وجود پلاک های $A\beta$ آمیلوئید و فسفریله شدن نوعی پروتیین متصل به میکروتوبولها به نام پروتیین Tau (باعث ایجاد کلافه های Neurofibrillary میشود)، باعث می شوند که:

1- سیستم کولینرژیک در هیپوکامپ و کورتکس تضعیف شود.

2- اعمال شناختی و حافظه ی کوتاه مدت از بین برود.

* نکته: بر طبق یک فرضیه، آلزایمر در اثر آتروفی هسته ی Meynert موجود در مغز ایجاد میشود. این هسته منشا آنزیم کولین استیل ترانسفراز است که در ساخت استیل کولین مشارکت دارد. به این فرضیه، ((فرضیه ی کولینرژیک)) میگویند.

* پروتکل های درمانی آلزایمر:

1- تقویت سیستم کولینرژیک یا از طریق مهار آنزیم استیل کولینستراز یا افزایش رها شدن استیل کولین که مورد اخیر ارجح است.

2- توقف سیستم های التهابی موجود در مغز یا از طریق مهار تولید و یا فعالیت اینترلوکین 1 و یا از طریق سرکوب فرایندهای التهابی که مورد اخیر توسط NSAID ها و به طور خاص Ibuprofen انجام میگردد.

* داروهای مقلد استیل کولین:

1- داروهای افزایش دهنده ی رهایش استیل کولین: این دارو ها شامل کولین کلرید و فسفاتیدیل کولین (لسیتین) میباشد. هر دو پیش ساز استیل کولین هستند.

2- مهار کننده های استیل کولین استراز:

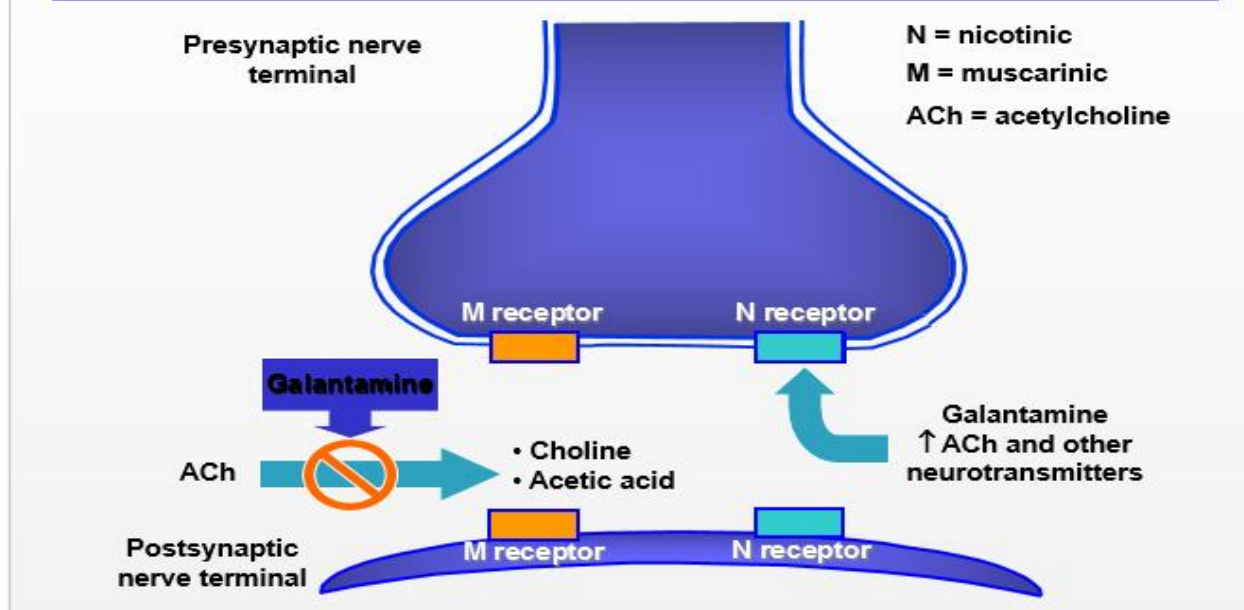
همه ی جدول صفحه ی بعد مهم است:

Drug	Type of inhibition	Duration of action	Main side effects	Notes
<u>Tacrine</u>	Short-acting, Non selective AChE	~ 6 h	Hepatotoxicity	The first AChE
<u>Donepezil</u>	Long-acting, AChE-selective	~24	Slight cholinergic side effects	-
<u>Rivastigmine</u>	Non selective AChE	~8 h	cholinergic side effects subside with continuing treatment	Gradual dose escalation to <u>minimise side effects</u>
<u>Galantamine</u>	Non-selective Also activates pre-synaptic nicotinic receptor	~8 h	Few side effects	<u>Neuroprotective effect</u> In patients with heart block or sick sinus syndrome
CAUTION !!				

نکات جدول:

- 1- در مورد برخی داروها نوشته شده که آنها، استیل کولینستراز را اختصاصی مهار می کنند، یعنی چی؟
یعنی این داروها خود Acetyl Cholinestrace را مهار میکنند، نه دو آنزیم دیگر (اسمشون رو نمیگم!) که اصطلاحاً به آن PseudoAcetyl Cholinesterase میگویند.
- 2- Caution!! ته جدول برای همه ی داروهای جدول است.
- 3- Donepezil از همه ی این داروها بهتر است، چون هم اختصاصی هست همه نیمه عمر بالایی دارد.

Dual Mechanism of Action



***نکته:** داروی جدیدی به نام ممانتین وجود دارد که مهار کننده ی رسپتور NMDA گلوتامات است و در درمان آلزایمر موثر است. سردرد و گیجی از عوارض آن هستند.

***نکته:** همه ی داروهای آلزایمر فقط روند بیماری را آهسته می کنند، ولی متاسفانه جلوی آن را نمیگیرند.

الهی، چنان کن سرانجام کار، که تو خوشنود باشی و ما رستگار...

موفق و موید باشید