ينتج **الصرع Epilepsy** عن اضطرابات فجائية ذات إفراغ شاذ وزائد في العصبونات الدماغية.

الأدوية المضادة للصرع **Antiepileptic Drugs**

تبدأ النوبة بإفراغ شحنة شاذة محلية، ثم تنتشر في المناطق الأخرى من الدماغ محدثة اضطرابات عصبية وتشنجات:

1. إذا انتشرت على نصف كرة مخية واحدة يسمى بالصرع البؤري الذي إما أن يكون معقد أو بسيط.
2. إذا انتشرت على الدماغ بأكمله فإنه يسمى بالصرع المعمم.

**أسباب الصرع:**

لم يتم تحديد سبب واضح له حتى الآن، لكن يعتقد بأن الصرع قد يحدث للأسباب التالية:

1. أي أذية دماغية يمكن أن تعبر كعامل مؤهب لحدوث الصرع، مثل: الرض – النزف - الأورام الدماغية – الإنتانات السحائية.
2. متلازمات عصبية متنوعة وراثية.
3. تغير أي عامل من العوامل المحيطية (انخفاض سكر الدم، تناذر السحب السريع للكحول، تغير PH الدم أو الشوارد أو الغازات)

**أنواع الصرع:**

**A. الجزئي أو البؤري Partial Epilepsy:**ينجم عن زيادة الفعالية الكهربائية في نصف كرة مخية واحد.  
ويصنف إلى:

* **الصرع الجزئي البسيط Simple Partial Epilepsy:**
* تقتصر الفعالية الكهربائية على بؤرة واحدة صغيرة في المنطقة القشرية الحركية.
* يبدي المريض غالباً فعالية شاذة في طرف أو عضلة منفردة.
* لا يفقد المريض وعيه.
* يحدث في أي عمر.
* **الصرع الجزئي المعقد Complex Partial Epilepsy:**
* تتميز بفقدان الوعي.
* تشمل النوبة هزة عنيفة متكررة لمجموعة عضلية معنية تبدأ من جهة واحدة من الجسم، غالباً ما تكون الإبهام أو زاوية الفم، ثم تنتشر ويمكن أن تشمل معظم الجسم خلال دقيقتين.
* اضطرابات حركية تشمل :البلع – الإسهال – التبول.
* يحدث فقط قبل عمر 20 سنة.

**B. الصرع المعمم Generalized Epilepsy:**

يتميز بفقدان المريض للوعي فجأة وبشكل فوري.

تكون النوبة في البداية موضعية، لكنها لا تلبث أن تنتشر مسببة تفريغ كهربائي شاذ يشمل كامل نصفي الكرتين المخيتين.

قد تكون النوبة المعممة اختلاجية.

يقسم الصرع المعمم إلى:

1. **الصرع المقوي الخلجاني (الصرع الكبير) Tonic-Clonic (Grand mal):**

* تبدأ النوبة بفقدان الوعي.
* يتبعها الطور المقوي: تقلص مستمر.
* ثم الطور الخلجاني: تقلص سريع + ارتخاء سريع، ثم تخليط ذهني وإنهاك.
* يدوم الطور المقوي دقيقة خلالها يصبح الوجه أزرق ومنتفخ.

1. **نوبات الغيبوبة (الصرع الصغير)Absence-Seizures (Petit mal):**

* يتميز بفقدان وعي مفاجئ وقصير الأمد.
* يبدأ من عمر 3 – 5 سنوات، ويستمر حتى البلوغ.

1. **الحالة الصرعية Status Epileptics:**تكون النوبات معاودة بسرعة دن أن يرجع المريض إلى وعيه.
2. **الصرع العضلي الخلجاني Myo-Clonic:**

* تحدث في أي عمر.
* هي سلسلة تقلصات عضلية قصيرة تشمل: الوجه – الجذع – الأطراف.
* يمكن أن تعاودالنوبة لعدة دقائق.
* تنتج غالباً عن أذية عصبية دائمة مكتسبة تالية لنقص الأكسجة أو التهاب الدماغ أو الانسمام الدوائي.

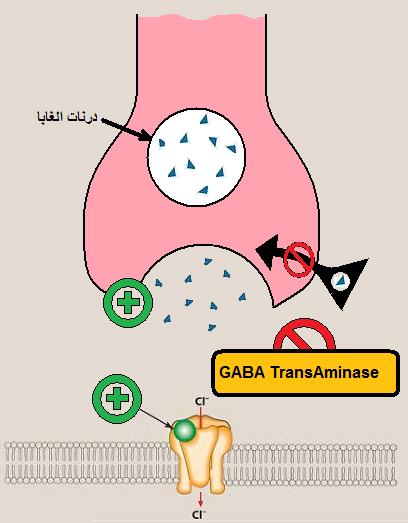
1. **النوبات الحرورية Febrile Seizure:**

* تحدث عند الأطفال بعمر 3 أشهر إلى 5 سنوات، نتيجة ارتفاع الحرارة.
* تتميز بنوب مقوية خلجانية معممة قصيرة الأمد.
* لا تسبب الموت أو أذية عصبية.
* نادراً ما تتطلب المعالجة الدوائية.

1. **متلازمة Lennox-Gastaut:**

* نوع حاد جداً من الصرع.
* تحدث عند الأطفال، وترتبط بالتأخر العقلي المتطور.

العلاج الدوائي للصرع

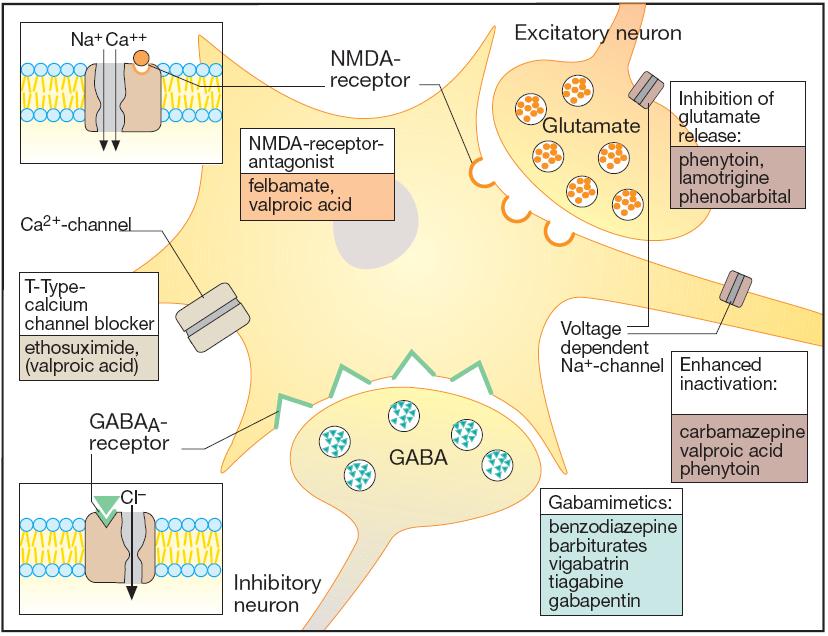
* **استراتيجيات المعالجة:**  
  ترتكز المعالجة الأولية على النموذج النوعي للنوبة، لأن المعالجة تختلف بين الداء الكبير والصغير.  
  تشكل سمية الدواء اعتباراً هاماً وكبيراً في اختيار الدواء.  
  تبدأ المعالجة بدواء وحيد 🡸 إذا لم تتم السيطرة على النوبات 🡸 نلجأ للبديل 🡸 إذا لم تكن المعالجة مفيدة 🡸 يشارك دواء آخر.
* **آليات تأثير مضادات الصرع:**

1. حصر بداية الانفراغ العصبي في المنطقة البؤرية.
2. منع انتشار الانفراغ الكهربائي الشاذ إلى المناطق الدماغية المجاورة، ويتم ذلك بآليات متنوعة:
3. **حصر القنوات الشاردية ذات البوابات المرتبطة بالفولتاج الكهربائي، كما في:**

* حجب قنوات الصوديوم.
* حجب قنوات الكالسيوم.

1. **تقوية التثبيط بتعزيز عمل GABA:**

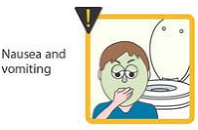
* تثبيط عود التقاط الـ GABA.
* تثبيط أنزيم الغابا ترانس أميناز GABA Trance Aminase.
* تفعيل مستقبلات GABAA بعد المشبك.
* تزيد تحرر GABA.

1. **تثبيط تحرر الغلوتامات وحجب مستقبلاتها NMDA.**

الأدوية المضادة للصرع:



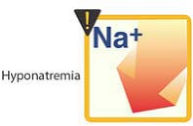
**الفينوتوئين Phenytoin**

* آلية التأثير:  
  حصر قنوات الصوديوم ذات البوابة المرتبطة بالفولتاج، حيث يرتبط مع القناة في طور الراحة، فيبطء من سرعتها لإعادة الاستقطاب.
* الاستعمال العلاجي:  
  هو عالي الفعالية في علاج :
* النوبات الجزئية.
* النوبات المقوية الخلجانية (الداء الكبير).
* الحالة الصرعية التالية لنوبات مقوية خلجانية متكررة.
* غير فعال في علاج نوبات الغيبوبة (الداء الصغير).
* الحرائك الدوائية:
* الامتصاص الفموي بطيء.
* التوزع سريع.
* يرتبط مع ألبومين المصورة.
* يطرح أقل من 5% من الجرعة دون تغير في البول.
* يستقلب بواسطة جملة السيتوكروم الكبدية P450 إلى مستقلبات غير الفعالة.
* نصف عمره 24 ساعة.
* زيادة الجرعة تسبب حدوث السمية.
* التأثيرات الجانبية:
* يثبط المخيخ فيؤدي لحدوث الرأرأة في العين (رجفان بالجفن)- اختلاج- ترنح.
* الاضطرابات المعدية المعوية: غثيان – إقياء.
* فرط تصنع اللثة خاصة عند الأطفال.
* فقر الدم ، لأن الدواء يتداخل في استقلاب فيتامين B12.
* الاضطرابات السلوكية: التخليط الذهني - الهلوسات – الوسن (الخمول).
* تثبيط الهرمون المضاد للإدرار ADH.
* تثبيط إفراز الأنسولين: فرط سكر الدم+ البيلة الغلوكوزية.
* يعمل كمضاد لللانظميات القلبية. ولكنه لا يستعمل سريرياً.
* له تأثيرات ماسخة (مشوهة) للجنين: انشقاق الشفة – انشقاق الحنك – أمراض القلب الولادية – بطء النمو – القصور العقلي.

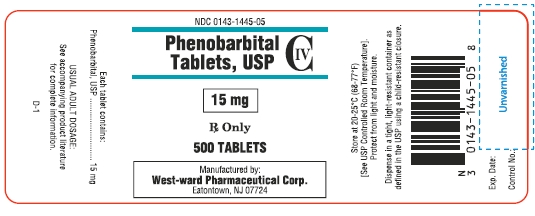
عدم معالجة الحامل يؤدي إلى 🡸 حدوث تواتر نوبات الصرع 🡸 نوبات نقص الأكسجة 🡸 تشوهات الجنين 🡸 لذا تعطى الأدوية بأخفض جرعة ممكنة للسيطرة على النوبات.

* التداخلات الدوائية:
* **الأدوية التي تؤثر على استقلاب الفينوتوئين:**
* الأدوية التي تثبط الاستقلاب الميكروزومي في الكبد، تؤدي إلى زيادة التركيز في المصل:  
  الكلورامفينيكول – الديكومارول (مميع دم) – السيميتيدين – السلفوناميدات – الأيزونيازيد.
* الكاربامازيبين: تنقص من تركيز الفينوتوئين في المصورة، لأنه يحسن من استقلابه.
* **زيادة استقلاب الأدوية الأخرى:**يحرض الفينوتوئين جملة الـ P450 فيؤدي لزيادة الاستقلاب.
* مضادات الصرع الأخرى – مضادات التخثر – مانعات الحمل الفموية – الكينيدين – الدوكسي سيكلين – السيكلوسبورين – الميتادون – الليفودوبا.

**الكاربامازيبين Carbamazepine:**

* آلية التأثير: حصر قنوات الصوديوم ذات البوابة المرتبطة بالفولتاج 🡸 نقص انتشار السيالات العصبية الشاذة في الدماغ 🡸 يثبط نشوء كمونات التأثير المتكررة في البؤرة الصرعية.
* الاستعمال العلاجي:  
  الكاربامازيبين ذو فعالية عالية في:
* علاج جميع النوبات الجزئية، وهو الدواء المختار الأول.
* النوبات المقوية الخلجانية (الداء الكبير).
* لعلاج ألم عصب مثلث التوائم.
* الاكتئاب الهوسي.
* الحرائك الدوائية:
* الامتصاص الفموي بطيء.
* انحلاليته بالدسم عالية لذا يدخل الدماغ بسرعة.
* يحرض الأنزيمات المستقلبة في الكبد P450 + الأيزوزيم CYP3A4.
* يُثَبط الاستقلاب الكبدي له بالعديد من الأدوية.
* ينقص نصف عمره عند الإعطاء المزمن له.
* التأثيرات الجانبية:   
  الإعطاء المزمن يسبب خبل – سبات – تثبيط تنفسي – وسن – دوار – هزع (نحول في الجسم) – تشوش رؤية – طفح مميز.  
  يسبب مستقلبه:
* سمية كبدية خطيرة.
* اعتلالات دموية:
* نقص الكريات البيض
* فقر الدم لامصنع
* نقص صوديوم الدم عند المسنين.

**الفينوباربيتال Phenobarbital:**

* التأثير الأساسي له هو تحسين التأثيرات المثبطة للغابا.
* ويحد من انتشار النوبة.
* الاستعمال الرئيسي له في النوبات الصرعية المقوية الخلجانية المعاودة.
* هو **الدواء الأول** المختار لعلاج نوبات الاختلاج الحروري عند الأطفال، ولكنها لا تستعمل طويلاً لأنها قد تعطل الوظيفة المعرفية عند الأطفال.
* الجرعة اللازمة لإحداث تأثير مضاد للصرع أقل من الجرعة المثبطة للجملة العصبية المركزية.
* غير فعال في نوبات الغيبوبة.
* يستقلب 75% منه بالجملة الميكروزومية الكبدية.
* محرض قوي لجملة السيتوكروم P450.
* يسبب:   
  التركين – تخليط ذهني – إمكانية نخر العظام – رأرأة العين – دوار – هياج – رنح.
* يفضل استعماله فقط في المعالجة المزمنة عند المرضى المقاومين للعديد من الأدوية الأخرى، وبشرط أن يكون نفعه أكثر من ضرره.

**البنزوديازيبينات Benzodiasepines:**

* التأثير الأساسي له هو تحسين التأثيرات المثبطة للغابا.
* البنزوديازبينات هي الأدوية الأكثر أماناً، وأكثرها خلواً من الآثار الجانبية.
* لها خصائص مركنة، تُحدِث:  
  نوام – وسن – تعب – رنح – تغيرات سلوكية – تثبيط تنفسي – تثبيط قلبي

****من أدوية هذه المجموعة:

* الكلورازيبات: فعال في النوبات الجزئية بالمشاركة مع أدوية أخرى.
* الكلونازيبام: يثبط انتشار النوبة من البؤرة الصرعية، وهو فعال في النوبات العضلية الخلجانية + نوبات الغيبوبة.
* الديازيبام: الدواء المختار إسعافياً للحالة الصرعية فعال في النوبات المعاودة من الحالة الصرعية.

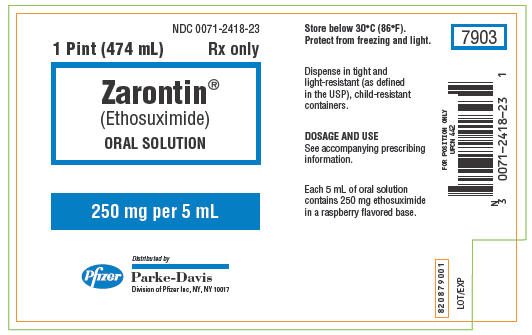
**حمض الفالبرويك:**

هو **الوحيد** الذي يستخدم لجميع أنواع الصرع.

* آلية التأثير:
* **يحصر قنوات الصوديوم.**
* **يعزز تأثير غابا GABA في المشابك المثبطة**، وذلك عن طريق:
* يسبب زيادة هامة في محتوى الغابا في الدماغ.
* مثبط ضعيف للأنزيمين الذين يستقلبان الـ GABA، وهما:
* GABA Transaminase
* Succinic Semialdehyde Dehydrogenase
* الحرائك الدوائية:
* سريع الامتصاص فموياً.
* يرتبط ببروتينات المصورة.
* يستقلب 95% منه إلى مستقلبات فعالة بواسطة جملة السيتوكروم P450.
* لا يحرض تركيب P450.
* تطرح المستقلبات الغلوكونورية بالبول + 3% من الدواء دون أي تغيير.
* نصف عمره 15 ساعة.
* التأثيرات الجانبية:
* مقارنة مع معظم مضادات الصرع فهو نسبياً خال من التأثيرات الضارة.
* يسبب :  
  غثيان – إقياء – تركين – رنح – رعاش.
* يزيد زمن النزف، لأنه يسبب نقص الصفيحات + يثبط تجمع وتكدس الصفيحات.
* التأثير الخطير هو التسمم الكبدي حيث يسبب ارتفاع الأنزيمات الكبدية في المصورة وبالتالي يجب مراقبتها باستمرار.
* له تأثير مشوه للجنين، يسبب شلل الحبل الشوكي.

**الإيثوسوكسيميد Ethosuximide:**

هو من مجموعة سوكسينيميد Succinimide.  
وهو الدواء المختار الأول لعلاج نوبات الغيبوبة (الصرع الصغير).

* آلية التأثير:  
  تثبيط قنوات الكالسيوم من النمط T، مما يقلل من انتشار الفعالية الكهربائية الشاذة في الدماغ.
* الحرائك الدوائية:
* يمتص فموياً بشكل جيد.
* لا يرتبط ببروتينات المصورة.
* يستقلب 75% منه إلى مستقلبات غير فعالة بواسطة جملة السيتوكروم P450.
* لا يحرض تركيب P450.
* يطرح 25% منه دون تغيير في البول.
* التأثيرات الجانبية:
* مهيج للمعدة، يسبب غثيان.
* إقياء.
* تعب.
* هيجان.
* قلق.
* عدم القدرة على التركيز.
* نقص الكريات البيض.
* فقر الدم اللامصنع.
* نقص الصفيحات.

**الغابانتين Gabapentin:**

هو دواء مماثل بنيوياً للغابا GABA.

* آلية التأثير:  
  الآلية غير واضحة حتى الآن، ولكن يمكن أن تتداخل مع:
* حصر قنوات الكالسيوم من النمط T.
* يزيد من عمل الغابا GABA.
* الاستعمال العلاجي:

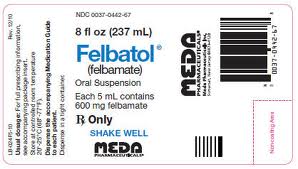
1. يستعمل كعلاج **مساعد** في معالجة:

* نوبات الصرع الجزئي.
* النوبات المقوية الخلجانية المعممة.

1. يخفف ألم الاعتلال العصبي السكري.

* الحرائك الدوائية:
* لا يرتبط ببروتينات المصورة.
* يطرح بشكل متغير في البول.
* التأثيرات الجانبية:  
  رأرأة العين (رجفان في الجفن) – صداع – وسن(خمول) – رنح – ارتكاسات سمية.

**الفيلبامات Felbamate:**

* آلية التأثير:
* حصر قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج.
* حصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج.
* حصر مستقبل الغلوتامات NMDA.

يقتصر استعماله على نوبات الصرع المعندة، وخصوصاً متلازمة Lennox-Gestaut.

السبب: خطر إحداثه فقر الدم اللامصنع والقصور الكبدي.

* الحرائك الدوائية:
* يطرح 50% من الجرعة على شكل مستقلبات في البول.
* يستقلب بواسطة جملة السيتوكروم P450.
* الأدوية المحرضة للـ P450 تنقص من مستواه.
* أحد مستقلباته فعال كيميائياً ويرتبط مع البروتينات بروابط تساهمية.
* يسبب المستقلب: انسمام في الكبد و في نقي العظام.

**اللاموتريجين Lamotrigin:**

* آلية التأثير:  
  حصر قنوات الصوديوم والكالسيوم من النمط T.
* التأثيرات الجانبية:  
  غثيان – صداع – رنح – طفح
* الاستعمال العلاجي:  
  فعال في علاج العديد من الاضطرابات الصرعية، وتشمل:
* الصرع الجزئي.
* النوبات المعممة.
* نوبات الغيبوبة النموذجية.
* متلازمة Lennox-Gastaut.
* الحرائك الدوائية:
* الامتصاص الفموي له 100%.
* لا يتأثر بالطعام.
* يطرح مع مستقلبه في البول.
* يستقلب إلى N – 2- غلوكورونيد.
* ينقص نصف عمره (24-35) ساعة بواسطة الأدوية المحرضة للأنزيم، مثل:  
  الكاربامازيبات + الفينتوئين.  
  ويزداد نصف عمره مع حمض الفالبرويك.

**التوبيرامات Topiramate:**

* آلية التأثير:
* حصر قنوات الصوديوم.
* يعزز تأثير GABA بالارتباط مع مستقبلات غابا.
* الاستعمال العلاجي:
* نوبات الصرع الجزئية المعندة.
* نوبات الصرع المعممة.
* الحرائك الدوائية:
* الامتصاص الفموي له 100%.
* يطرح في البول.
* يستقلب 30% من الجرعة
* نصف عمره 20 – 25 ساعة.
* ينقص التركيز إلى النصف إذا تشارك مع الأدوية المحرضة للأنزيم.
* ينقص تركيز الأيثيل استراديول في مانعات الحمل الفموية.
* التأثيرات الجانبية:  
  غثيان – صداع – رنح – ضعف تركيز – تخليط ذهني – له تأثير مشوه للجنين.

**التاياغابين Taiagabine:**

هو دواء مماثل للغابا يستطيع عبور الـ BBB.

* آلية التأثير:  
  يحصر عود التقاط غابا إلى داخل العصبون ما قبل المشبك 🡸 يزيد تركيز غابا خارج الخلوي 🡸 ارتباط المزيد من الـ GABA مع مستقبلاته 🡸 ينشط ويطيل التأثير المثبط.  
  فعال في إنقاص عدد نوبات الصرع في الحالات المعندة للمرضى المصابين بالاضطرابات الصرعية الجزئية.
* الحرائك الدوائية:
* الامتصاص الفموي 90%.
* الطعام يبطىء من سرعة الامتصاص.
* يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة 95%.
* يطرح 25% في البول + 65% عن طريق الصفراء.
* الاستقلاب بطريقتين: أكسدة + اقتران بالغلوكورونيل
* نصف عمره 7 – 9 ساعات، ينقص إلى النصف بالأدوية المحرضة للأنزيم، مثل: الكاربامازيبين + الفينتوئين.
* يجب إنقاص الجرعة للمرضى المصابين بقصور كبدي.

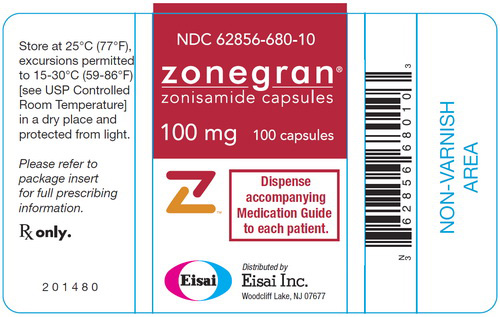
**الزونيساميد Zonisamide:**

هو مشتق من السلفاميد (مضاد جرثومي).

* آلية التأثير:

1. حصر قنوات الكالسيوم من النمطT.
2. يحصر قنوات الصوديوم.
3. يعزز وظيفة مستقبل الغابا.

فعال في علاج نوبات الصرع الجزئية والمعممة.

* الحرائك الدوائية:
* يتوزع في كافة أنحاء الجسم.
* يطرح في البول مع مستقلباته.
* يستقلب 20% منه بعملية الأستلة + 50% باقترانه بالغلوكورونيل + 30% بدون استقلاب.
* نصف عمره 50 -60 ساعة، يقصر إلى النصف إذا شارك مع الأدوية المحرضة للأنزيم.
* التأثيرات الجانبية:
* يسبب حصيات كلوية.
* يحدث قلة تعرق عند الأطفال، لذا يجب مراقبتهم خوفاً من ارتفاع الحرارة خاصة في الصيف.

**فيجاباترين Vigabatrin :**

* آلية التأثير:  
  مثبط نوعي خاص جداً لأنزيم غابا ترانس أميناز، الذي يستقلب الغابا، يعمل الفيجاباترين عبر تشكيل رابطة تساهمية غير قابلة للعكس 🡸 يزيد تركيز GABA في الفجوة المشبكية 🡸 يطيل التأثير المثبط للـ GABA.  
  العائق الرئيسي لاستعمال هو حدوث الكأبة واضطرابات ذهانية عند القليل من المرضى.  
  عدا ذلك فهو خال نسبياً من الآثار الجانبية.

**ليفيتيراسيتام Levetiracetam:**

استخدم كعلاج مساعد في النوبات الجزئية المعندة + النوبات العضلية الخلجانية المعممة.

* آليته غير معروفة.
* امتصاصه الفموي جيد.
* يطرح في البول.
* لا يحدث تداخلات دوائية 🡸 خيار جيد كعلاج مساعد .
* تأثيراته الجانبية:  
  صداع – وهن – اضطرابات النوم.

**ملاحظات حول المحاضرة السابقة:**

صفحة 4: **الأسبرين** حمض عضوي كما هو حال حمض البول فهما يتنافسان على الإطراح عبر الكلية، ويكون الأسبرين أكثر قدرة على الإطراح مما يسب حصول **عود** **امتصاص لحمض البول** على مستوى الأنبوب القريب مما يسبب تراكمه في الجسم.

لمن لديه استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة يرجى مراسلتنا:

[**Topphamra.team@gmail.com**](mailto:Topphamra.team@gmail.com)

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:

**facebook.com/TopPharmaTeam**

***Done by: Amira – Eyad***



