

Neuroleptics and Anti-psychotic drugs

مضادات الذهان

Psychotic Diseases الأمراض النفسية

➤ يجب التمييز بين نوعين من الأمراض النفسية: العُصاب والذهان

➤ العُصاب **Neurosis**: اضطراب بسيط تكون فيه شخصية المريض متماسكة، يدرك الواقع ويشعر بأنه مريض ويطلب العلاج.

➤ الذهان **Psychosis**: اضطراب نفسي خطير يتميز بتفكك عميق بالشخصية على عكس العُصاب. لا يشعر المريض بمرضه ويرفض واقع مرضه ولا يطلب العلاج بل إن أي محاولة لعلاجها يعتبرها محاولة لأذيته والتخلص منه.

➤ ويشير الذهان إلى العديد من الإضطرابات العقلية: الأوهام والإعتقادات الكاذبة، أنماط الهلوسة المختلفة (سمعية وبصرية عادةً) وتفكير غير منظم على الإطلاق مع قدرة كاملة على الإحساس بالذات.

➤ الفُصام / انفصام الشخصية **Schizophrenia**: أحد أنواع الذهان وهو اضطراب عقلي فكري يتميز بنوبة ذهان (اضطراب في إدراك الواقع) أو أكثر.

➤ تُصنّف أعراض الفُصام ضمن مجموعتين:

1. الأعراض الإيجابية: وتتضمن تطوير وظائف شاذة ملفتة للنظر، أهمها:

■ الأوهام **Delusions**: الاعتقادات الخاطئة أو المشوّهة والخطأ في تفسير الأحداث التي يعيشها المريض، فمثلاً يحس الشخص أنه مراقب أو ملاحق، وحتى لو تم مديحه فإنه يشعر أن هناك سبباً مبطناً خلف ذلك.



■ **الهلوسات Hallucinations**: الإحساسات والإدراكات الشاذة، خاصة السمعية حيث يشعر المريض بوجود أشياء لا وجود لها نتيجة سماع أصوات غير موجودة أصلاً والهلوسات البصرية مثل رؤية أشخاص وهميين.

■ **الكلام المضطرب المشوش Disorganized Speech**: الخروج الدائم عن الحديث وعدم ترابط الأفكار.

■ **السلوك الجامودي Catatonic Behavior**: يتضمن نوبات من السلوك شديد التطرف أحياناً يمكن أن يبدو المريض وكأنه غير قادر على الكلام أو الحركة أو الإستجابة وأحياناً أخرى يتكلم ويتصرف بطريقة غريبة مفعمة بالنشاط.

➤ **الأعراض السلبية**: وتتضمن نقص أو فقدان الوظائف الطبيعية السليمة، أهمها:

■ **التسطح الشعوري Affective Flattening**: انخفاض مدى أو شدة التعبير عن المشاعر.

■ **فقر الكلام Alogia**: تناقص قدرة المريض على الطلاقة في الحديث.

■ **الإفتقار إلى الدافع Avolition**: تناقص التصرف والسلوك من أجل تحقيق هدف معين.

➤ **الفرضية الأكثر قبولاً لتفسير ما يحصل في مرض الفصام هي فرضية الدوبامين Dopamine Hypothesis** التي تقول بأن سبب المرض هو وجود مستويات شاذة ومرتفعة من النقل العصبي الدوبامينرجي في الدماغ حيث لوحظ أن تناول حاصرات دوبامينرجية وخاصة للمستقبلات D_2 تؤدي إلى تحسين الأعراض في الكثير من الحالات إضافة إلى أن أحد أهم الأعراض الجانبية لتناول $L-DOPA$ هي حدوث الهلوسات (نتيجة ارتفاع كمية وتأثير الدوبامين في الدماغ).

مضادات الأذهان Neuroleptics or Antipsychotics

• مضادات الأذهان (النُفاس) هي الأدوية التي تُستخدم في علاج مختلف حالات الأذهان (بما فيها الفُصام). وعند نجاح العلاج، تفيد هذه الأدوية في الشفاء من الأذهان وتسمح للمريض بالاندماج مجدداً مع المجتمع ومن النادر أن يعود المرضى تماماً إلى حالتهم السابقة.

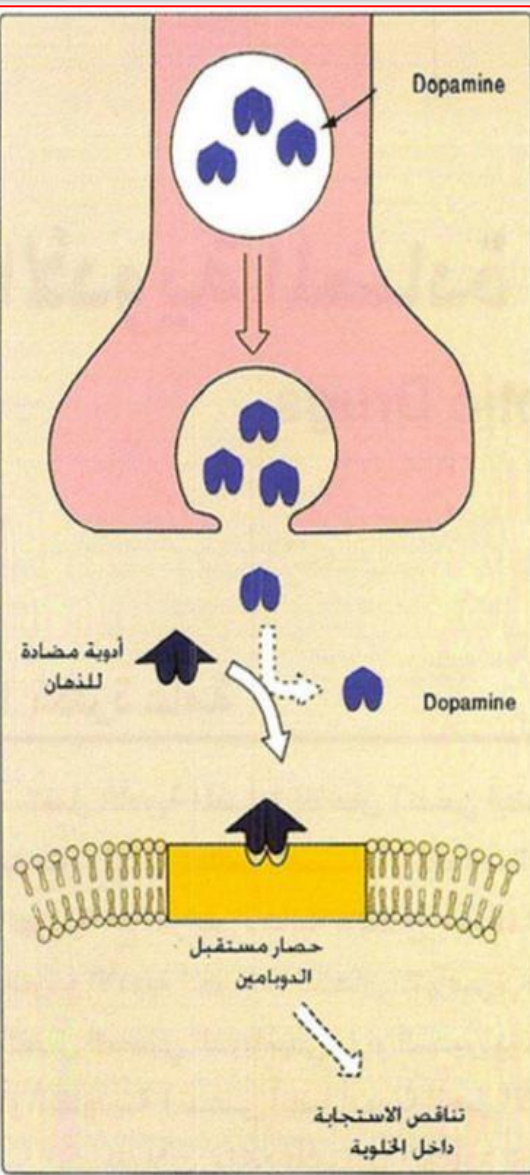
• يشير مصطلح Antipsychotics إلى قدرة هذه الأدوية على معالجة الأذهان وتحسين التفكير المضطرب لدى المرضى. أما مصطلح Neuroleptics فيشير إلى الأفعال العصبية للدواء التي تظهر غالباً كأثار جانبية للعلاج تسمى:

• التأثيرات الخارج هرمية (Extrapyramidal Effects (EPES): هي تأثيرات جانبية عصبية تسببها بعض الأدوية نتيجة حصرها لمستقبلات DA في العقد القاعدية وتتضمن الأعراض الباركنسونية من بطء الحركة والصلابة والرعدة.

• تُصنف مضادات الأذهان بحسب شدة تسببها بحدوث EPES إلى:

- مضادات الأذهان النموذجية Typical Antipsychotics وهي أدوية الجيل الأول لمضادات الأذهان التي تحصر المستقبلات D_2 بشكل كبير ← لها تأثيرات جانبية خارج هرمية شديدة ($EPES \uparrow$).

- مضادات الأذهان اللانموذجية Atypical Antipsychotics وهي أدوية الجيل الجديد لمضادات الأذهان الأقل حصرًا للمستقبلات D_2 ← أقل تأثيرات جانبية خارج هرمية ($EPES \downarrow$).



مضادات الأذهان النموذجية *Typical Antipsychotics*

- آلية التأثير: على الرغم من أن هذه الأدوية تحصر مستقبلات D_2 في كل المسارات الدوبامينرجية في CNS إلى أن تأثيرها كمضادات أذهان ناتج بشكل أساسي عن حصرها للمستقبلات D_2 في السبيل الحوفي.
- أقل فعالية نسبياً في السيطرة على الأعراض السلبية للفصام. كما أن معظم تأثيراتها الجانبية تكون ناتجة عن ارتباط هذه الأدوية بالمستقبلات D_2 الموجودة في العقد القاعدية والغدة النخامية. وتتمثل هذه التأثيرات ب:
 - التأثيرات الخارج هرمية EPEs (أعراض باركنسونية).
 - المتلازمة الخبيثة لمضادات الأذهان Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) وهي متلازمة نادرة الحدوث لكنها مهددة للحياة تحصل عند استخدام مضادات الأذهان شديدة الألفة للمستقبلات D_2 مثل *Haloperidole*.
 - ↑ إفراز البرولاكتين (نتيجة تثبيط DA في النخامى) ← إنقطاع الطمث Amenorrhea و ↑ إفراز الحليب Galactorrhea.
- تنشأ بعض التأثيرات الجانبية نتيجة حصرها اللانوعي لمستقبلات أخرى كالمستقبلات الموسكارينية (جفاف فم، إمساك، صعوبة في التبول وعدم القدرة على المطابقة) و α الأدرينرجية (انخفاض ضغط انتصابي وصعوبة في القذف لدى الرجال وتهدئة نتيجة حصرها لمسارات α المركزية).
- على الرغم من التنوع في بنيتها الكيميائية وفي ألفتها للمستقبلات D_2 إلا أن جميعها يتمتع بفعالية سريرية متشابهة عند تناولها بجرعاتها العيارية.

مضادات الأذهان النموذجية *Typical Antipsychotics*

• تصنف بحسب تركيبها الكيميائي بشكل أساسي إلى:

1. مشتقات الفينوتيازين *Phenothiazines* أهمها *Chlorpromazine* ، *Fluphenazine*.

2. مشتقات البوتيروفنون *Butyrophenones* مثل *Haloperidole*.

3. مشتقات التيوكانتين *Thioxantines*.

➤ تُعطى هذه الأدوية:

✓ إما فموياً (للعلاج طويل الأمد أو المزمن).

✓ أو حقناً عضلياً (غالباً لعلاج مرضى الأذهان الحاد الذين يمكن أن يشكّلوا خطراً على أنفسهم أو على غيرهم).

➤ بشكلٍ عام، يكون العمر النصفى لمعظم مضادات الأذهان النموذجية ما يقارب اليوم لذلك فهي تُعطى غالباً مرةً يوميةً.

➤ الدواء *Haloperidol* و *Fluphenazine* يُعطيان حقناً عضلياً وذات أمد تأثير طويل ← يمكن إعطاؤها كل 3-4

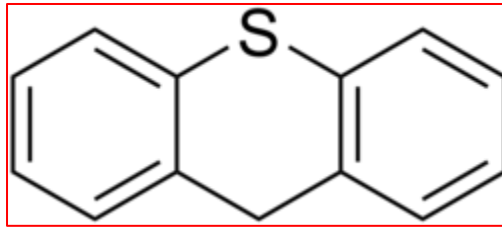
أسابيع ← مفيدة في علاج المرضى الذين لا يلتزمون بالعلاج بشكل جيد.

➤ **مضادات الإستطبابات الرئيسية:**

– أدوية باركنسون (خاصة *L-DOPA* و *Bromocriptine*) بإعطاء مضادات الأذهان لمرضى باركنسون يؤدي إلى سوء الأعراض لديهم.

– المهدّئات (مثل *Benzodiazepines* و مضادات الهيستامين) لأنها تزيد من فعلها المهدئ.





Several of its [derivatives](#) are used as [typical antipsychotics](#) in the treatment of [schizophrenia](#) and other [psychoses](#)

The derivatives of thioxanthene used clinically as antipsychotics include:

[Chlorprothixene](#) (Cloxan, Taractan, Truxal)

[Clopenthixol](#) (Sordinol)

[Flupenthixol](#) (Depixol, Fluanxol)

[Thiothixene](#) (Navane)

[Zuclopenthixol](#)

مضادات الأذهان اللانموذجية *Atypical Antipsychotics*

➤ الأدوية الخمسة الرئيسية التي تنتمي إلى هذه المجموعة هي:

▪ *Clozapine* (كلوزابين)

▪ *Olanzapine* (أولانزابين)

▪ *Quetapine* (كتابين)

▪ *Ziprasidone* (زيپراسيدون)

▪ *Risperidone* (ريسپريدون)

➤ تتمتع هذه الأدوية بفعالية وتأثيرات جانبية مختلفة عن مضادات الأذهان النموذجية. وهي أكثر نجاعة E_{max} في علاج الأعراض السلبية للفصام كما أن تأثيراتها الخارج هرمية (تظهر مع الجرعات العالية) أخف بكثير مما يُشاهد في المجموعة الأولى.

➤ لهذه المركبات ألفة ضعيفة للمستقبلات D_2 ، وعلى عكس النموذجية فلا علاقة بين ألفتها للمستقبلات D_2 وبين جرعتها الفعالة سريرياً.

➤ غالباً ما تمتلك هذه المركبات خصائص حاصرة مشتركة للمستقبلات D_2 ومستقبلات السيروتونين $5-HT_2$ بالإضافة إلى المستقبلات الهستامينية H_1 ، الأدرينرجية α والموسكارينية M .





التأثيرات الجانبية لمضادات الذهان


⚠️  زعاش

⚠️  هبوط ضغط الدم

⚠️  إمساك

⚠️  احتباس بولي

⚠️  تخطيط

⚠️  خلل وظيفي جنسي

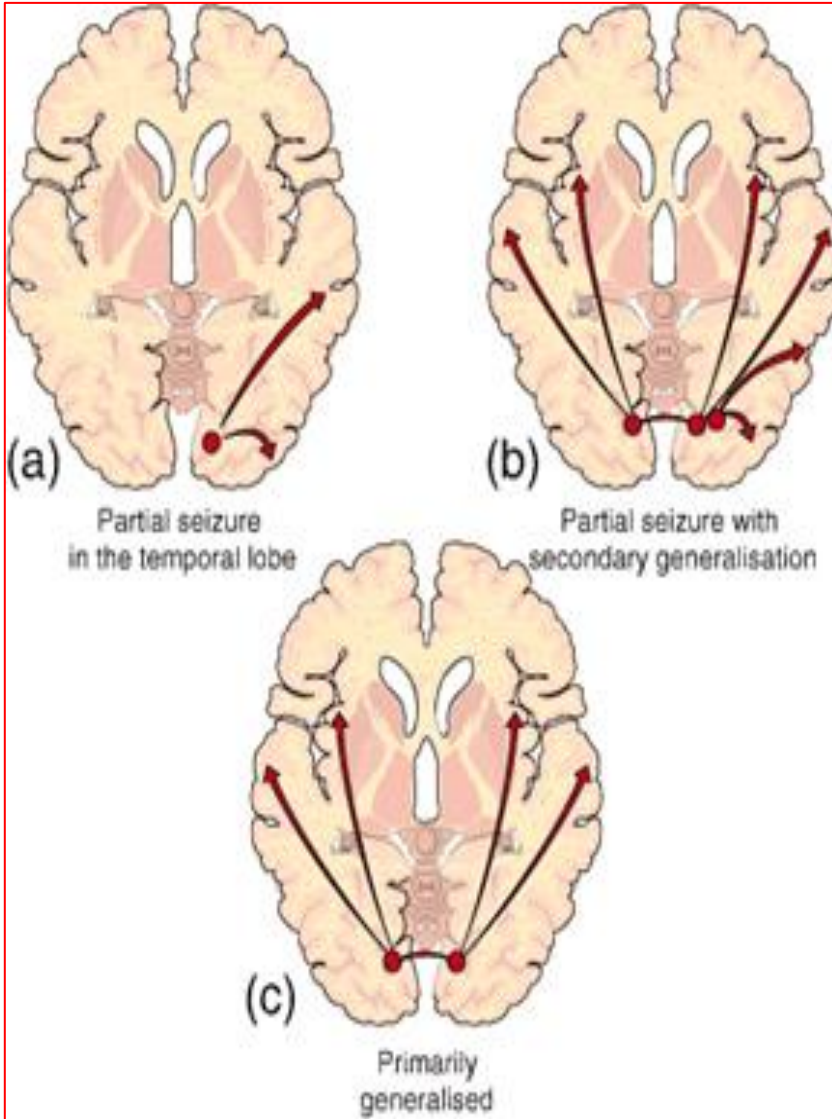
مضادات الإستطباب والتحذيرات

1. لا تُعطى لمرضى باركنسون.
2. لا تعطى لمرضى الزرق لأن قسماً منها مضاد للـ ACh.
3. لا تعطى في فترة الحمل والإرضاع.
4. تعطى بحذر للمسنين وبجرعات صغيرة جداً لمرضى القصور الكبدى والكلى.
5. تُعطى بحذر لمرضى الصرع حتى أنه لا يجب أن يُعطى *Chlorpromazine* و *Clozapine* لهؤلاء المرضى.



Seizure Diseases

Drugs used in Epilepsy



• تُصنّف النوبات أو النُوب الصرعية بحسب تظاهراتها السريرية في:

✓ النوبات الجزئية أو البؤرية Partial or Focal Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ بشكل بؤري في جزء من الخلايا فقط ويتركز فيها.

✓ النوبات المعممة الثانوية Secondary Generalized Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ بشكل بؤري ثم ينتشر ويصبح معمماً لاحقاً.

✓ النوبات المعممة الأولية Primary Generalized Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ في كل الخلايا ويشمل نصفي الكرة المخية.

• مرحلة الأورة Aura: تحدث خلال إنتشار التفريغ وهي تحذير واع من انتشار النوبة وعلى الرغم من كون أعراضها تميز المريض بعينه إلا أنها تختلف من مريض لآخر مثل الشعور بالخوف والإرتباك، اضطرابات في الذاكرة أو في اللغة، إحساسات متغيرة وهلوسات سمعية.

الصرع Epilepsy

- يمكن تقسيم النوبات الجزئية بحسب أعراضها إلى:
 - بسيطة لا يحدث فيها فقدان وعي (يتمكن المريض من وصف ما حدث له) وتختلف الأعراض بحسب موقع الإنفراج الكهربائي الشاذ في الدماغ (مثلاً: القشرة الحركية ← حركات متكررة لا إرادية، القشرة البصرية ← أضواء لامعة).
 - معقدة يحدث فيها تغير في الوعي (توقف النشاط وفقدان الإتصال مع الواقع) وغالباً ما تترافق مع أعراض لا إرادية تتراوح بين حركات متكررة بسيطة (في الشفتين واليدين) ونشاط عالي المهارة (القيادة وعزف الآلات الموسيقية). تكون مسبقة نموذجياً بمرحلة الأورة Aura.
 - نوبات جزئية مع تعميم ثانوي يحدث فيها فقدان بالوعي (لا يتذكر المريض هنا كل القصة وإنما يتذكر بداية النوبة فقط) وتبدأ بأعراض بسيطة أو معقدة ثم تتطور إلى أعراض نوبات الداء الكبير Tonic-Clonic Seizures (تقلص مستمر للعضلات Tonic متبوعاً بحركات إيقاعية Clonic في كل الأطراف). وتسبق بمرحلة الأورة Aura.
- ويمكن تقسيم النوبات المعممة الأولية بحسب أعراضها إلى:
 - نوبات الغيبة أو الصرع الصغير **Absence Seizures (Petit mal)**: فقدان وعي مفاجئ وقصير جداً حيث يبدأ بشرود ثم رفرفة الجفون 2-3 مرات. لا تسبق بمرحلة الأورة Aura.
 - نوبات الرَّمع العضلي **Myoclonic Seizures**: تتألف من تقلصات عضلية قصيرة الأمد (ثانية أو أقل) يمكن أن تتكرر لعدة دقائق وغالباً ما تحدث بعد الإستيقاظ.
 - نوبات توتريّة – رَمعية أو الصرع الكبير **Tonic-Clonic (Grand-mal) Seizures**: تبدأ فجأة بفقدان الوعي وسقوط المريض أرضاً، يمكن أن يصرخ ويحدث تقلص مستمر وشديد للعضلات (الطور التوتري Tonic) متبوعاً بحركات إيقاعية في كل الأطراف مسببة إختلاجات (الطور الرمعي Clonic) وفي النهاية يصحو المريض.

Tonic phase



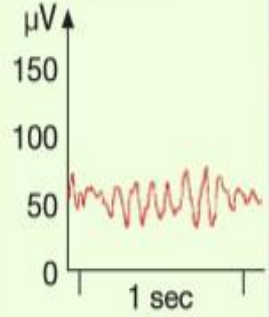
Clonic phase



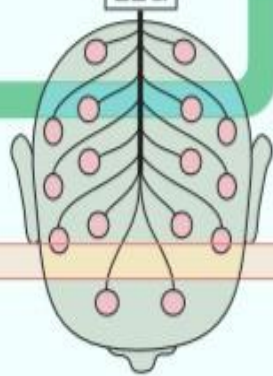
© ADAM, Inc.

Drugs used in the treatment of status epilepticus:
Benzodiazepines, e.g., diazepam

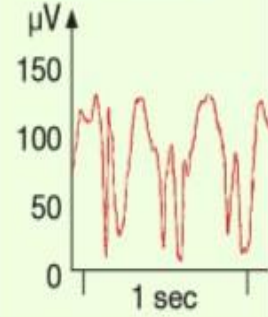
Waking state



EEG

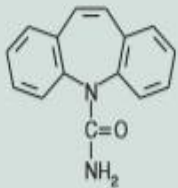


Epileptic attack

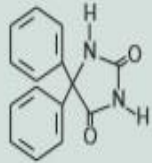


• مخطط كهربائية الدماغ (EEG) في الحالة الطبيعية وفي الحالة الصرعية Status Epilepticus إضافة إلى الأدوية المستعملة في علاج الصرع.

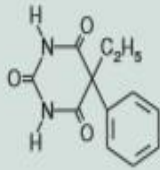
Drugs used in the prophylaxis of epileptic seizures



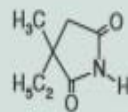
Carbamazepine



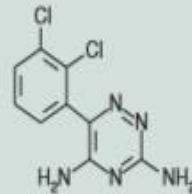
Phenytoin



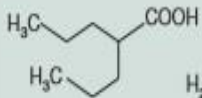
Phenobarbital



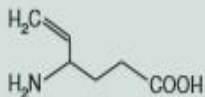
Ethosuximide



Lamotrigine



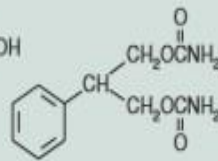
Valproic acid



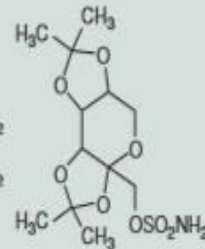
Vigabatrin



Gabapentin



Felbamate



Topiramate

الآليات المؤدية إلى حدوث نوبات الصرع

- توجد الدارات المعقدة في الدماغ في حالة توازن بين عوامل محفزة (الغلوتامات مثلاً) ومثبطة (GABA مثلاً) والتغير في آليات التحكم هذه يمكن أن يؤدي إلى خلل وظيفي كبير.
- في CNS، لدينا مكونان هامان في التنظيم الدقيق للإشارات العصبونية تعمل أيضاً على منع الإطلاق المتزامن والمتكرر للإشارات الذي يميز النوبة. وهذان المكونان هما:
 - ✓ على المستوى الخلوي: وجود فترة عصيان (بنزع تفعيل قنوات Na^+ وفرط استقطاب بواسطة قنوات K^+) تحد من تكرارية إطلاق كمونات العمل.
 - ✓ على مستوى الشبكات العصبية *Neural Networks*: ضمان إنتقائية ونوعية الإشارات العصبية عن طريق حدها للتأثيرات الناتجة عن كمون عمل معين على منطقة محدّدة من الدماغ. بحيث أن العصبون المطلق للإشارة يفعل مباشرة العصبونات المجاورة بالإضافة إلى العصبونات البينية التي تنقل بدورها إشارات مثبطة (GABA) إلى العصبونات المحيطة. يؤدي هذا التضخيم الموضعي للإشارة وتنشيط الخلايا المحيطة إلى ما يُسمى بالتنشيط المحيط *Surround Inhibition* وهو أساسي من أجل الوظيفة الطبيعية للجهاز العصبي لأنه يضمن أمرين أساسيين: تضخيم الإشارات موضعياً + الحماية من تزامن انتشار التفعيل للمناطق المحيطة. ويلعب النقل العصبي على مستوى عصبونات GABA دوراً هاماً في عملية التنشيط المحيط فقد وُجد بأن انخفاض التنشيط المتواسط بالـGABA هو عامل أساسي مساعد على تزامن إطلاق الإشارات في النوبة.

أصناف الأدوية المضادة للصرع (AEDs)

- تتمركز فعالية الأدوية المضادة للصرع Antiepileptic Drugs (AEDs) في تغيير فعالية ونشاط القنوات الشاردية التي تعمل في الحالات العادية على الحماية من الإنفراغ الكهربائي المتكرر وذلك عن طريق التنشيط على مستويين: المستوى الخلوي (نزع تفعيل قنوات Na^+ مثلاً) وعلى مستوى الشبكات العصبية (التنشيط المتواسط بالـGABA مثلاً) ← تصنف الأدوية المضادة للصرع AEDs في 4 مجموعات أساسية:
- a. الأدوية المعززة للتنشيط المتواسط بقنوات Na^+ (Enhancers of Na^+ Channel-Mediated Inhibition)
- b. الأدوية المثبطة لقنوات Ca^{2+} (Inhibitors of Ca^{2+} Channels) وخاصةً من النمط T.
- c. الأدوية المعززة للتنشيط المتواسط بالـGABA (Enhancers of GABA-Mediated Inhibition)
- d. الأدوية المثبطة لمستقبلات الغلوتامات (Inhibitors of Glutamate Receptors)
- ملاحظة: تستعمل معظم الأعصاب المنشّطة الغلوتامات Glutamate كوسيط عصبي، في حين تستعمل الأعصاب المثبّطة الوسيط العصبي GABA.
- تتألف مستقبلات الغلوتامات من 3 أنماط من المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية وتصنف بحسب الشاد الذي يرتبط بها إلى مستقبلات للـ:
 - (N-methyl-D-aspartate) NMDA
 - (amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) AMPA
 - (Kainic acid) KA

مبادئ أساسية في علاج الصرع

- يعتمد العلاج الحالي للصرع على تحديد نمط النوبات بالدرجة الأولى مع العلم أنه لا يوجد علاج للصرع وإنما تهدف الأدوية للسيطرة على النوب جزئياً أو كلياً.
- بسبب سرعة حدوث النوب لا يوجد علاج إسعافي، لذلك تهدف المعالجة إلى منع حدوث النوب وبالتالي يكون العلاج الدوائي بشكل مزمن.
- فقط في حال حدوث الحالة الصرعية Status Epilepticus (نوب إختلاجية متكررة بسرعة من دون فواصل تكون مهددة للحياة) تعطى مضادات الإختلاج وريدياً مع Benzodiazepines.
- تعمل الخلية أو مجموعة الخلايا العصبية الدماغية الناشرة للنوبة كناظم خُطى pacemaker تختلف عن الخلايا العادية بكمونها الغشائي غير المستقر (في حالة الراحة) ← تهدف التداخلات العلاجية إلى تثبيت واستقرار حالة الكمون الغشائي في وضع الراحة.
- يُستهلّ العلاج بداية باستعمال دواء واحد فقط للسيطرة على النوب، حيث يُعد Valproic acid (حمض الفالبرويك) غالباً خط العلاج الأول في علاج الصرع المعمم، في حين يكون Carbamazepine (كاربامازيبين) خط العلاج الأول في حالات الصرع الجزئي.
- يُعطى العلاج بجرعات متزايدة إلى أن يتم ضبط النوب أو الوصول للأعراض الجانبية غير المقبولة.
- فقط في حال فشل المعالجة الأحادية (باستخدام دواء واحد) وذلك بعد تجربة العديد من الخيارات (استعمال العديد من الأدوية بشكل مفرد) عندها فقط يتم الإنتقال إلى الخط الثاني من المعالجة أي المشاركة بين عدة أدوية مع الأخذ بعين الإعتبار احتمال حدوث تداخلات في الحرائك الدوائية.

الأدوية المعززة للتثبيط المتواسط بقنوات Na^+

Enhancers of Na^+ Channel-Mediated Inhibition

- آلية التأثير: تزيد هذه الزمرة من الأدوية التثبيط على المستوى الخلوي بالتأثير المباشر على قنوات Na^+ ، حيث أن إزالة تفعيل قنوات Na^+ (الناجمة عادةً عن نزع استقطاب غشاء العصبون) تشكل نقطة مراقبة لمنع الإطلاق المتكرر لكمونات العمل. فيؤدي التأثير المباشر لهذه الأدوية على قنوات Na^+ إلى الإبطاء من سرعة عودة القناة من حالة اللاتفعيل (Inactivated State) إلى حالة الإغلاق (Closed State) ← زيادة عتبة كمونات العمل وبالتالي منع الإطلاق المتكرر للإشارات العصبية.
- بشكلٍ عام، تبدي AEDs التي تعمل بهذه الآلية نوعية قوية لعلاج النوبات المعممة الثانوية والنوبات الجزئية.
- ↓ أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة: *Phenytoin* (فينيتونين)، *Lamotrigine* (لاموتريجين)، *Carbamazepine* (كاربامازيبين)، *Valproic Acid (VPA)* (فالبرويك أسيد).

✓ أظهرت كل من *VPA* و *Carbamazepine* ومضادات الإختلاج الأخرى تأثيرات مشوهة للأجنة *Teratogenic* وبالرغم من ذلك يجب أن يستمر العلاج خلال الحمل لأنّ الخطر على حياة الجنين خلال النوب يكون أكبر. مع وجوب إعطاء الجرعات بحدودها الدنيا. ويفيد الإعتاء المتزامن لجرعة عالية من *Folate* إلى منع العيوب التطورية في الأنبوب العصبي للجنين.

حاصرات قنوات Ca^{2+}

Inhibitors of Ca^{2+} Channels

■ تُقسم حاصرات قنوات الكالسيوم المستخدمة في علاج الصرع إلى قسمين:

✓ مثبطات قنوات Ca^{2+} من النمط T (T-Type Ca^{2+} Channels): تُستخدم بشكل خاص في علاج نوبات الصرع الصغير.

✓ مثبطات قنوات Ca^{2+} من النمط HVA (HVA - Ca^{2+} Channels): تلعب قنوات Ca^{2+} من النمط HVA دوراً كبيراً في التحكم بدخول Ca^{2+} إلى النهاية قبل المشبك وبالتالي تنظيم تحرير الوسيط العصبي. تُستخدم هذه المثبطات بشكل أساسي في علاج نوبات الصرع الجزئية (مع أو بدون تعميم ثانوي) + يمكن استخدامها في علاج النوبات المعممة (عدا الصرع الصغير).

⚡ أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة: *Ethosuximide* (إثوسوكسيميد)، *Gabapentin* (غابابنتين)، *Valproic Acid (VPA)* (فالبرويك أسيد).

⚡ *Ethosuximide* (إثوسوكسيميد): مثبط لقنوات Ca^{2+} من النمط T.

✓ يعد خط العلاج الأول لنوبات الصرع الصغير. لكنه لا يؤثر على النوبات الجزئية أو المعممة الثانوية.

⚡ *Gabapentin* (غابابنتين): مشابه بنيوي لـ GABA غير أن تأثيره المضاد للصرع يكون بتثبيطه لقنوات Ca^{2+} من النمط HVA ← تثبيط تحرير الوسيط العصبي.

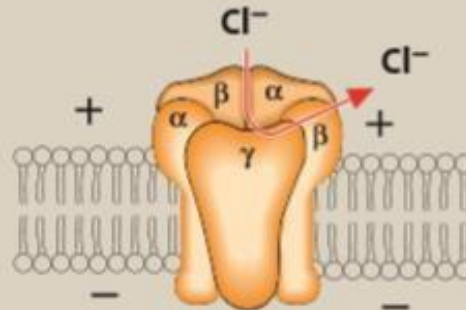
✓ يتميز بأن تداخلاته مع غيره من الأدوية قليلة لكنه لا يملك فعالية مميزة مضادة للصرع لدى معظم المرضى.

الأدوية المعززة للتثبيط المتواسط بالـGABA

Enhancers of GABA-Mediated Inhibition

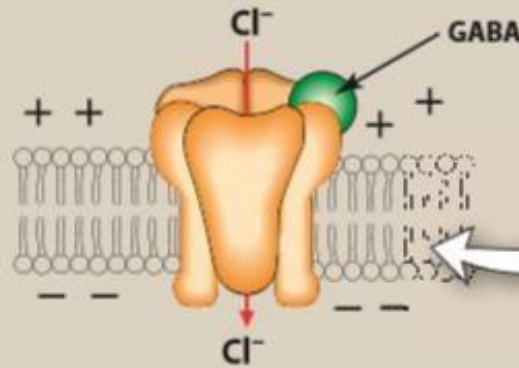
- على عكس أدوية الزمرتين السابقتين التي تتميز بترابط خصائصها الآلية مع فعاليتها السريرية فإن لهذه الأدوية تأثيرات أكثر تنوعاً ← غالباً لا يمكن التبدل فيما (not interchangeable) بسبب تنوع واختلاف مستقبلات $GABA_A$ في الدماغ.
- أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة: *Barbiturates* (الباربيتورات) و *Benzodiazepines* (البنزوديازيبينات).
- على الرغم من أن كل من الباربيتورات والبنزوديازيبينات تزيد من تدفق شوارد Cl^- عبر قنوات $GABA_A$ إلا أن البنزوديازيبينات نوعية التأثير على نمط فرعي معين من هذه المستقبلات في حين أن الباربيتورات تؤثر عليها كلها.
- *Benzodiazepines* (البنزوديازيبينات): خط العلاج الأول الإسعافي للحالة الصرعية (حقن وريدي)، إلا أنه من الممكن أن يتطور تحمل tolerance لهذه الأدوية بالإضافة إلى تأثيراتها الجانبية غير المرغوبة مما يجعلها أقل أهمية في المعالجة طويلة الأمد.
- أهم البنزوديازيبينات المستخدمة في هذا المجال: *Diazepam* (ديازيبام)، *Lorazepam* (لورازيبام)، *Midazolam* (ميدازولام)، *Clonazepam* (كلونازيبام).
- ✓ يُستعمل *Diazepam* (Valium) حقناً وريدياً في إسعاف الحالة الصرعية لإيقاف النوبة.

A Receptor empty
(no agonists)



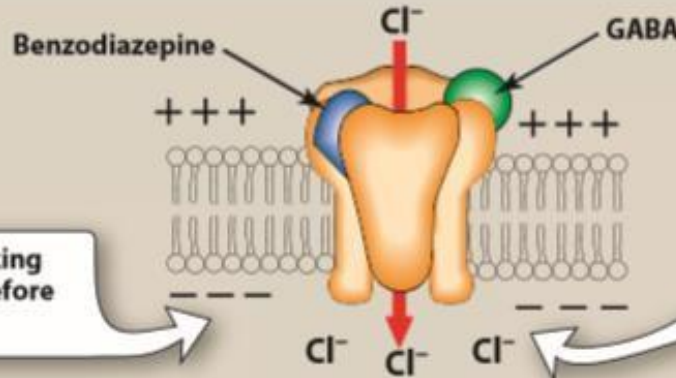
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

B Receptor binding GABA



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

C Receptor binding GABA and benzodiazepine



Entry of Cl^- hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

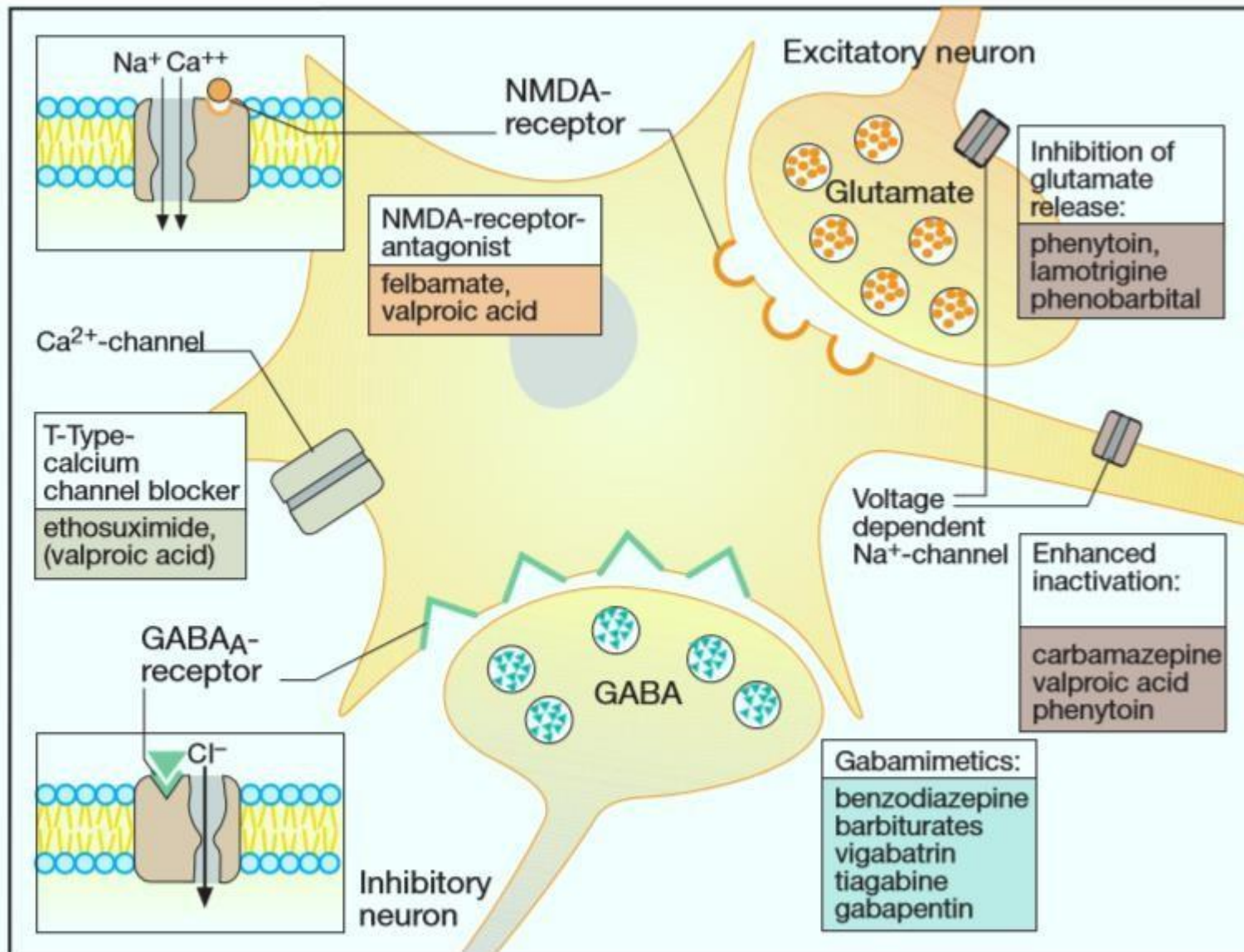
Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

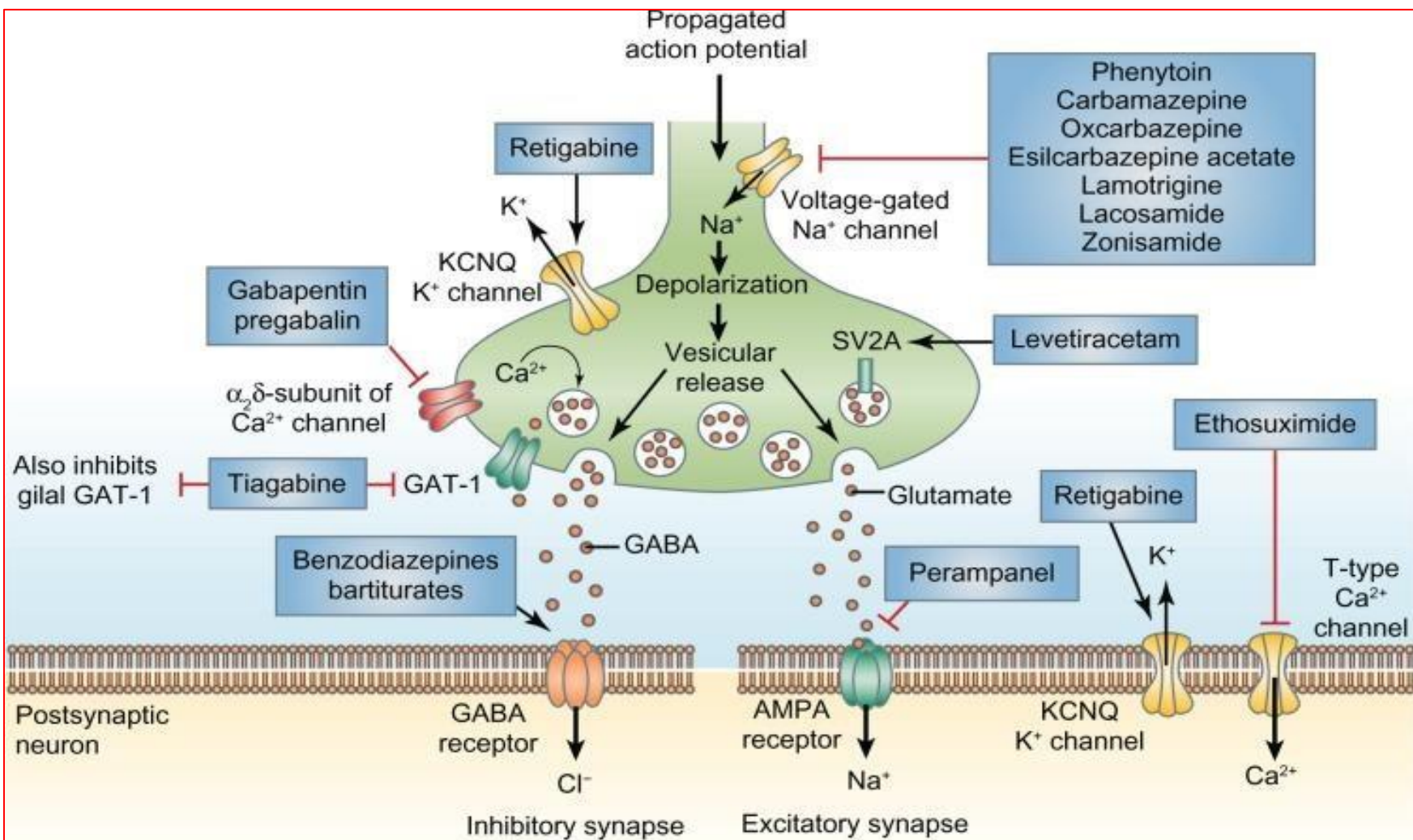
- **Phenobarbital** (فِنوباربيتال): أهم مركبات الباربيتورات ويُستخدم كبديل في علاج نوبات الصرع الجزئية ونوبات الصرع الكبير لكن بسبب تأثيراته المهدئة القوية فقد قل استخدامه واستُبدل بـ AEDs أقل آثاراً جانبية.
- يرتبط تفارغياً بالمستقبل $GABA_A$ مفعلاً بذلك من تأثير $GABA$ داخلي المنشأ عن طريق زيادة فترة انفتاح قنوات Cl^- أي أنه بوجود الفِنوباربيتال يزيد تدفق Cl^- عند كل تفعيل للقناة.

- ✓ **(تتمة)** الفِنوباربيتال: يجب الإنتباه إلى أن الباربيتورات يمكن أن تقاوم نوبات الصرع الصغير (على عكس البنزوديازيبينات التي يمكن أن تُستخدم لعلاجها) ربما بسبب تأثيرها على جميع المستقبلات $GABA_A$ في حين أن البنزوديازيبينات تؤثر بشكل نوعي.
- ✓ **ملاحظة:** **Progabide** (بروغابيد) هو محاكي مباشر لـ $GABA$ ، في حين يحصر **Tiagabin** (تياغابين) عملية إزالة $GABA$ من الفالق المشبكي بتنشيط عودة التقاطه ويقوم **Vigabatrin** (فيغاباترين) بتنشيط عملية تخريب $GABA$.

مثبطات مستقبلات الغلوتامات Inhibitors of Glutamate Receptors

- بما أن مستقبلات الغلوتامات الشاردية تتوسط تأثيرات الغلوتامات الوسيط العصبي المحفز الأساسي في CNS ← التفعيل الزائد للمشابك المحفزة هو عامل أساسي لمعظم أشكال فعاليات النوبات.
- أظهرت الدراسات بأن تثبيط الأنماط الفرعية لمستقبلات الغلوتامات (NMDA, AMPA) يمكن أن يؤدي إلى تثبيط توليد فعاليات النوب وأن يحمي العصبونات من الأذية التي تحدثها النوبة.
- أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة:
- **Felbamate** (فلبامات): متعدد التأثيرات حيث أنه يثبط مستقبلات NMDA ويتمتع ببعض النوعية لنمط فرعي منها غير موجود في كل أنحاء الدماغ ← حصره لمستقبلات NMDA ليس واسع الإنتشار كغيره من حاصرات هذه المستقبلات ← تأثيراته الجانبية على السلوك (كما هو الحال مع حاصرات NMDA).
- ✓ مضاد صرع فعال جداً + ليس له تأثيرات مهدئة الشائعة مع أدوية الصرع.
- ✓ يمكن أن يترافق بفقر دم غير مصنع مميت وبفشل كبدي ← يقتصر استخدامه مبدئياً على المرضى الذين لديهم صرع معقد refractory بشدة على العلاج.





Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓GABA degradation and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓NMDA receptors
- Topiramate → ↓Na⁺ channels, ↓AMPA/kainate receptors, ↑GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑GABA_A receptors, ↓NMDA receptors

Focal seizures



Simple seizures

Complex or secondarily generalized

Generalized attacks



Tonic-clonic attack (grand mal)

Tonic attack

Clonic attack

Myoclonic attack

Absence seizure

	I.	II.	III. Choice
Simple seizures	Carbamazepine	Valproic acid, Phenytoin, Clobazam	Primidone, Phenobarbital
Complex or secondarily generalized	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
Tonic-clonic attack (grand mal)	Valproic acid	Carbamazepine, Phenytoin	Lamotrigine, Primidone, Phenobarbital
Tonic attack			
Clonic attack	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
Myoclonic attack			
Absence seizure		Ethosuximide	
		+ Lamotrigine or Clonazepam	

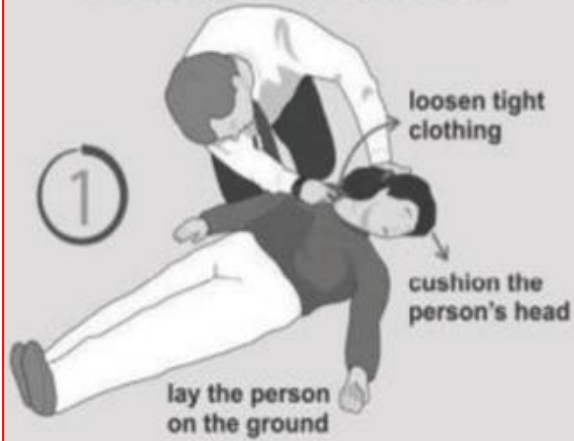
□ □ □ alternative
 ─ ─ ─ addition

✘ إن جميع مضادات الصرع ذات تأثيرات جانبية غير مرغوبة لكن بدرجات متفاوتة:

1. تركيز وصعوبة في التركيز.
2. يمكن أن تظهر اضطرابات جلدية أو كبدية أو دموية قد تؤدي إلى تغيير الدواء.
3. ينشط كل من *Phenobarbital* و *Primidone* و *Phenytoin* استقلاب *Vit-D* ← نقص الكالسيوم ← ترقق عظام عند الكبار وكساح عند الصغار ← يجب المراقبة وتعويض الكالسيوم عند العلاج المديد.
4. فقر دم ضخّم الأرومات *Megaloblastic Anemia*.
5. تحدث المعالجة بـ *Phenytoin* فرط ضخامة اللثة (عند 20% من المرضى).
6. تعمل كل من *Carbamazepine* و *Phenytoin* و *Phenobarbital* وباقي مضادات الإختلاج (عدا *Gabapentin*) على تنشيط الأنزيمات الكبدية مما يسرع استقلاب الأدوية المرافقة وبالتالي يُنقص من فعاليتها (يجب إعادة ضبط الجرعات المرافقة عند إيقافه).

1. عدم البدء بالعلاج إلا بعد التأكد من وجود الصرع لأن العلاج مديد ويستمر سنتين بعد آخر نوبة وأحياناً مدى العمر.
2. يجب البدء بالعلاج باستخدام دواء وحيد وذلك بحسب شكل النوبات.
3. يُعطى الدواء بجرعة حسب الوزن ثم يُزاد تدريجياً.
4. بالنسبة للنساء الحوامل المصابين بالصرع فقد وُجد بأن لهذه الأدوية تأثيرات مشوهة للأجنة Teratogenic وبالرغم من ذلك يجب أن يستمر العلاج خلال الحمل (يمكن إعطاء دواء واحد فقط مع المراقبة الحذرة لمستويات الدواء) لأنّ الخطر على حياة الجنين خلال النوب يكون أكبر. مع وجوب إعطاء الجرعات بحدودها الدنيا. ويفيد الإعطاء المتزامن لجرعة عالية من *Folate* إلى منع العيوب التطورية في الأنبوب العصبي للجنين. أما بالنسبة للمشاركات الدوائية ذات التراكيز السامة فيجب تجنبها.
5. الإصرار على تناول الدواء بانتظام أو عدم تناوله نهائياً.
6. المراقبة المستمرة والمراجعة المستمرة لضبط التأثيرات الجانبية واختلاطات العلاج سريرياً ومخبرياً.

first aid: convulsions



First Aid for Seizures

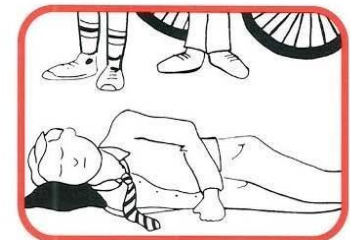
(Convulsions, generalized tonic-clonic, grand mal)



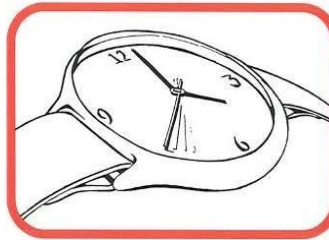
Cushion head, remove glasses



Loosen tight clothing



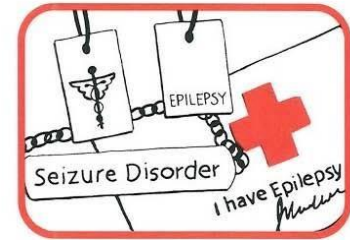
Turn on side



Time the seizure with a watch



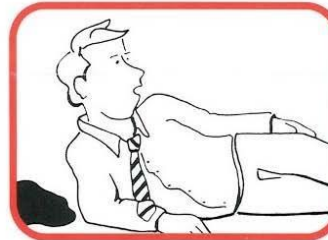
Don't put anything in mouth



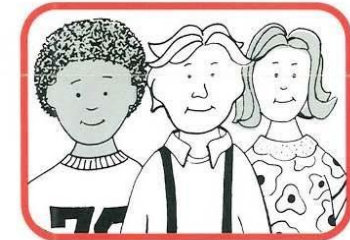
Look for I.D.



Don't hold down



As seizure ends...



...offer help