الاضطرابات العصبية والنفسية /2/

أولاً الصرع Epilepsy

نوبة الصرع هي استثارة مفرطة لتفريغ غير منتظم للعصبونات ما يؤدي إلى نتيجة غير ملحوظة من قبل المريض أو أي مراقب أخر. تكرار هذه النوبات يعرف بأنه صرع وبالتعريف هجمة واحدة لا يمكن أن تكون صرع. نوبات الصرع هي أعراض لعدة أمراض ومصطلح الصرع يتم اطلاقه على عدد من الحالات التي تشترك بتكرار نوبات الصرع. مرضى الصرع سيعانون من نوبات صرع متكررة تحصل بشكل غير متوقع وتتوقف بشكل تلقائي.

1) الإمراضية:

يختلف الصرع عن الأمراض العصبية الأخرى حيث أنه ليس لديه أي أذيات واصمة. محرضات مختلفة ومتنوعة كهربائية أو كيميائية يمكن أن تؤدي إلى نوبة في أي دماغ طبيعي. السمة المهمة للصرع هو أنه تفريغ مفرط متزامن ومتكرر للخلايا العصبية وكذلك متوضع في المنطقة الدماغية القشرية أو قد تكون معممة على القشرة وهذا ما يمكن ملاحظته على التخطيط الدماغي الكهربائي (EEG).

إذا كان تفريغ عصبون واحد غير طبيعي فهذا ليس له تأثيرات سريرية واضحة. لكن فقط عندما يكون تفريغ مجموعة من العصبونات يحصل بشكل غير طبيعي في وقت واحد وهذا ما يؤدي إلى حصول نوبة الصرع. هذا التفريغ الشاذ يمكن أن يبقى موضّعاً أو قد ينتشر إلى المناطق المجاورة مستعملاً عدد أكبر من العصبونات بما يتناسب مع انتشاره. تخطيط الدماغ الكهربائي الذي يتم تسجيله خلال التفريغ الشاذ قد يظهر عدداً من العلامات غير النوعية بحسب أي منطقة من الدماغ هي المعنية.

يترافق فرط الاستثارة بتبدلات في عدد وفعالية القنوات الشاردية وتبدلات في النواقل العصبية. يحصل زيادة في تركيز البوتاسيوم خارج الخلوي وينقص تركيز كل من الصوديوم والكالسيوم خارج الخلوي. من جهة اخرى تنتج الاضطرابات الصرعية عن نقص الفعالية المثبطة المعتمدة على فعالية GABA وتحفيز الفعل الاستثاري الناتج عن الغلوتامات.

2) العلامات السريرية:

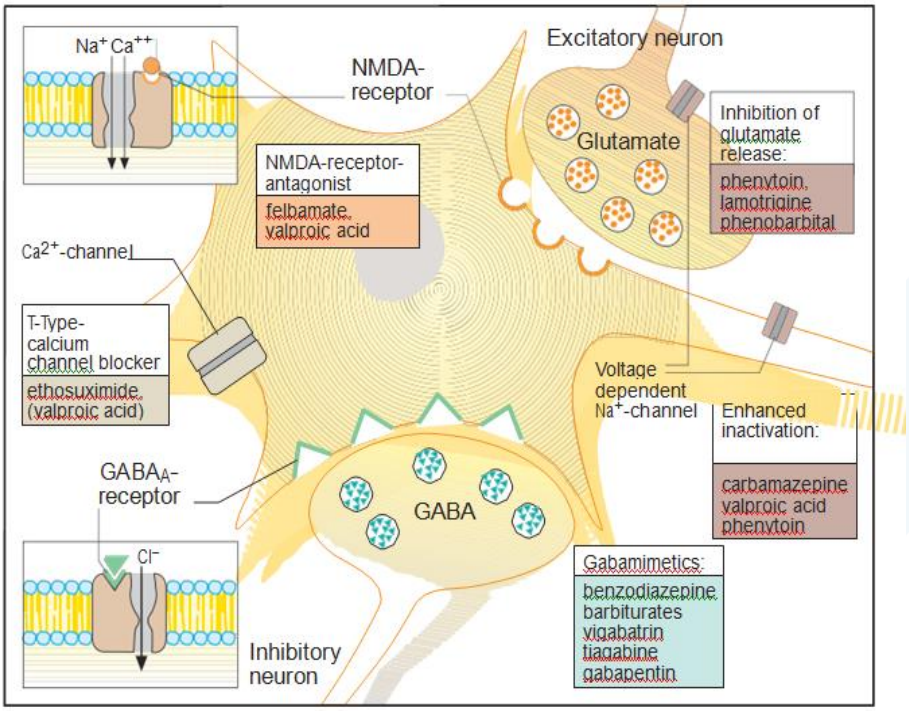
العلامات السريرية للنوبة تعتمد على الموقع والطريق الذي يتدخل في انتشار التفريغ العصبي. لقد تم تصنيف النوبات اعتماداً على العلامات السريرية التي يتم الحصول عليها من التخطيط الكهربائي للدماغ. يتم تقسيم النوبات إلى مجموعتين أساسيتين اعتماداً على منطقة الدماغ التي يتم بها التفريغ الشاذ. إذا كانت النوبة تتضمن تنشيط أساسي لنصفي الدماغ بآن واحد تدعى النوبة بأنها معممة (generalized) وما إذا كان التفريغ الشاذ يحصل في منطقة محدودة من الدماغ تدعى النوبة جزئية أو موضّعة (partial or focal).

3) آلية عمل مضادات الصرع:

تشمل آلية عمل معظم الأدوية المضادة للصرع تأثيرات في: الأقنية الشاردية (الصوديوم والكالسيوم)، النقل العصبي التثبيطي (زيادة GABA في CNS) والنقل العصبي الاستثاري (انقاص أو معاكسة الغلوتامات والأسبارتات).

تعمل بعض مضادات الصرع (ضد النوب المعممة التوترية الرمعية والنوب الجزئية): تأخير استعادة قنوات الصوديوم من التنشيط. هناك أدوية أخرى تعمل على تقليل تيارات الكالسيوم القشرية المهادية من النمط T فعالة ضد نوب الغياب المعممة.

يظهر الشكل التالي ألية عمل مضادات الصرع:



4) الأدوية المضادة للصرع النوعية:

4-1) Carbamazepin

يعمل Carbamazepine بشكل رئيسي عن طريق تثبيط قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج voltage-gated sodium channels. يعزز الطعام التوافر الحيوي لهذا الدواء. المستحضرات ذات التحرر الثابت والمضبوط والتي تعطى كل 12 ساعة، تكافئ حيوياً المستحضرات ذات التحرر الفوري التي تعطى كل 6 ساعات.

يُستقلب Carbamazepine بواسطة CYP3A4 بشكل رئيسي والمستقلب الرئيسي هو (Carbamazepine-10,11-epoxide) وهو الشكل الفعّال. يمكن أن يحرض Carbamazepine استقلابه (التحريض الذاتي autoinduction) ويبدأ هذا الأثر خلال 3-5 أيام من بدء اعطاء الدواء ويستغرق 21-28 يوم ليصبح كاملاً.

يعتبر Carbamazepine الخيار الأول من الأدوية المضادة للصرع في معالجة النوب الجزئية المشخصة حديثاً والنوب المعممة التوترية الرمعية الأولية التي لا تعتبر اسعافية.

تتيح المستحضرات ذات التحرر المضبوط والتحرر الثابت اعطاء جرعتين يومياً يمكن فتح كبسولة التحرر الثابت ورشها على الطعام.

4-2) Ethosuximide

يعمل بشكل أساسي عن طريق تثبيط قنوات الكالسيوم من النمط T. إنه من أدوية الخط الأول في معالجة نوب الغياب. هناك بعض الدلائل على حدوث استقلاب غير خطي عند استخدام جرعات أكبر ويعتقد أن المستقلبات غير فعالة.

4-3) Felbamate

يعمل Felbamate عن طريق احصار استجابات N-methyl-D-aspertate وعن طريق تحوير مستقبلات GABA. فعّال في حالة النوب الجزئية. بسبب وجود تقارير عن حدوث فقر دم لا تنسجي والتهاب كبد يوصى باستخدامه حالياً للمرضى المعندين على الأدوية الأخرى المضادة للصرع.

4-4) Gabapentin

يثبط Gabapentin قنوات الكالسيوم المفعلة بالفولتاج العالي و يرفع مستويات GABA في الدماغ البشري. إنه دواء الخط الثاني للمرضى المصابين بنوب جزئية الذين فشلوا في المعالجة البدئية. و قد يكون له دور أيضاً في معالجة المرضى الذين يعانون من اضطرابات نوبية أقل وخامة ،مثل الصرع الجزئي حديث البدء بشكل خاص عند المسنين.

ينخفض التوافر الحيوي بزيادة الجرعات ،ويطرح حصرياً عن طريق الكلى لذلك هناك ضرورة لتعديل الجرعات للمرضى الذين لديهم اختلال في الوظيفة الكلوية.

تبدأ الجرعات ب 300 مغ وقت النوم ، ثم تزداد إلى 300 مغ مرتين يومياً في اليوم الثاني. ثم 300 مغ ثلاث مرات يومياً في اليوم الثالث ، ثم نقوم بمعايرة اضافية.

4-5) Lamotrigine

يحصر Lamotrigine قنوات الصوديوم المبوبة بالفولتاج و يثبط قنوات الكالسيوم المفعلة بالفولتاج العالي. مفيد كدواء مساعد في النوب الجزئية و كذلك في المعالجة الأحادية و قد يكون بديلاً مفيداً في معالجة النوب المعمة الأولية مثل نوب الغياب . و كدواء مساعد في معالجة النوب التوترية الرمعية المعممة الأولية. يزداد حدوث طفح أكثر شدة عند المرضى الذين يتناولون Valorpic acid حيث يثبط Valorpic acid استقلاب Lamotrigine بشكل كبير.

4-6) Levetiracetam:

قد تكون فعالية Levetiracetam متعلقة بارتباطه ببروتين الحويصل المشبكي SV2A. الاطراح الكلوي للدواء دون أي تغيير مسؤول عن 66 % من تصفية الدواء، وينبغي تعديل الجرعة عند وجود اعتلال كلوي.

إنه دواء فعّال كدواء مساعد في معالجة النوب الجزئية عند البالغين الذين فشلوا بالمعالجة البدئية. تشمل التأثيرات الضائرة التهدئة، والتعب وصعوبات التنسيق والهياج والتهيجة والنوام. لوحظ في التجارب السريرية انخفاضاً طفيفاً في كريات الدم الحمراء والبيضاء.

الجرعة البدئية الموصى بها 500 مغ عن طريق الفم مرتين يومياً، عند بعض المرضى المصابين بنوب معندة تمت معايرة الجرعة الفموية بسرعة خلال 3 أيام إلى 3000 مغ باليوم (1500 مغ مرتين يومياً)

4-7) Oxcarbazepine:

Oxcarbazepine (طليعة الدواء) يرتبط بنيوياً بـ carbamazepine و لكنه يتحول إلى monohydrate derivative وهو المكون الفعّال. يحصر قنوات الصوديوم المبوبة للفولتاج ويعدّل تيار الكالسيوم المفعّل بالفولتاج ويزيد ناقلية البوتاسيوم.

يُستطب للاستخدام كمعالجة احادية الدواء أو كمساعد في النوب الجزئية بين البالغين و كمعالجة احادية الدواء أو كمساعد في النوب الجزئية لمرضى بعمر < 4 سنوات و هو دواء خط أول محتمل للمرضى المصابين بنوب اختلاجية معممة أولية.

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي دوخة ،غثيان ،صداع ،اسهال ، اقياء و أخماج الجهاز التنفسي العلوي و امساك و عسر الهضم ، رنح و النرفزة ما يقارب 25-30 % من المرضى الذين اصيبوا بالطفح باستخدام carbamazepine حدث لديهم تفاعل متصالب مع oxcarbazepine الاستخدام المتزامن لـ oxcarbazepine مع موانع الحمل التي تحتوي على ايتينل ايستراديول و Levonorgestrel قد يجعل هذه الموانع أقل فعالية و يمكن أن ينقص oxcarbazepine التراكيز المصلية ل Lamotrigine (بتحريض uridine diphosphate glucuronosyltransferase)

جرعة البدء ب oxcarbazepine كمعالجة أحادية الدواء للبالغين هي 300 مغ مرة أو مرتين يومياً و يمكن زيادة هذه الجرعة بمقدار 600 مغ /يوم كل اسبوع إلى جرعة قصوى مقدارها 2400 مغ/يوم. و تعاير هذه للوصول إلى الجرعة الهدف خلال اسبوعين. في المرضى الذين يتم تحويلهم من carbamazepine تكون جرعات الصيانة من oxcarbazepine نموذجياً 1,5 من جرعة carbamazepine.

4-8) Phenobarbital

يعمل Phenobarbital بالتفاعل مع مستقبلات GABA ويحصر قنوات الكالسيوم المفعلة بالفولتاج العالي.

Phenobarbital هو دواء الخيار الأول لنوب المواليد الجدد و لكن في الظروف الأخرى يحتفظ به للمرضى الذين فشلوا بالأدوية الأخرى المضادة للصرع.

Phenobarbital هو محرض قوي للأنزيم و يتداخل مع العديد من الأدوية. يمكن زيادة كمية Phenobarbital المطروح عبر الكلى باعطاء المدرات و مقلونات البول. يزيد الايتانول استقلاب Phenobarbital ولكن يثبط valproic acid, cimetidine, chloramphenicol استقلابه. يمكن عادة اعطاء جرعة واحدة من Phenobarbital يومياً و قد يقلل اعطاء الجرعة وقت النوم التهدئة النهارية.

4-9) Phenytoin

يثبط Phenytoin قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج. Phenytoin من أدوية الخط الأول للنوب الأولية الاختلاجية المعممة ،و النوب الجزئية.

ينبغي عدم تغيير ماركة الدواء التجارية دون مراقبة المريض بعناية، قد يبطئ الطعام الامتصاص ويفضل تجنب طريق الحقن العضلي لكون الامتصاص متفاوتاً ولا يمكن التنبؤ به. يمكن حقن phosphenytoin وريدياً وعضلياً بأمان. يُستقلب Phenytoin في الكبد بشكل رئيسي بواسطة CYP2C9 و لكن يتدخل CYP2C19 أيضاً.

في الحالات غير الحادة يمكن البدء ب Phenytoin عند البالغين بجرعة 5 مغ/كغ/يوم ومعايرتها صعوداً وينبغي الحذر عند القيام بتعديلات لاحقة للجرعة بسبب الاطراح غير الخطي. عند معظم المرضى البالغين يمكن اعطاء جرعة صيانة واحدة يومياً. لكن غالباً ما يتطلب الأطفال جرعات أكثر تكراراً. ينبغي استخدام مستحضرات التحرير المديد عند اعطاء جرعة واحدة يومياً. ينقص Phenytoin امتصاص الفوليك ولكن اعاضة الفوليك تعزز تصفية Phenytoin ويمكن أن تؤدي إلى فقد الفائدة.

4-10) Pregabalin:

يرتبط Pregabalin بالوحدة الفرعية لقناة الكالسيوم المبوبة بالفولتاج. مما يؤدي إلى انخفاض تحرير العديد من النواقل العصبية الاستثارية. إنه دواء الخط الثاني للنوب الجزئية التي فشلت معها المعالجة

البدئية. يطرح بشكل أساسي بواسطة الاطراح الكلوي على شكل دواء غير متبدل وهناك ضرورة لتعديل الجرعات بوجود خلل بوظيفة الكلى.

4-11) Tiagabine

يعمل Tiagabine على تثبيط إعادة قبط GABA في المسافة المشبكية وبهذه الطريقة يعزز تأثير GABA على العصبون بعد المشبك.

يؤكسد بأنزيمات CYP3A4 ويمكن أن تبدل أدوية أخرى تصفيته. يستطيع كل من النابروكسين، السالسيلات، valproate إزاحة Tiagabine من مواقع ارتباطه على البروتين. تعتبر جرعة 30 مغ/يوم هي الجرعة الدنيا الفعّالة للبالغين.

4-12) Topiramate

يؤثر Topiramate على قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج ومستقبلات GABA وقنوات الكالسيوم عالية الفولتاج. من أدوية الخط الأول لمعالجة المرضى المصابين بنوب جزئية ومرخص باستخدامه أيضاً في معالجة النوب التوترية-الرمعية في الصرع المعمم الأولي.

يطرح ما يقارب 50 % من الجرعة كلوياً وقد تكتنف اعادة الامتصاص النبيبي على نحو بارز. يمكن القيام برفع الجرعة كل اسبوع إلى اسبوعين وبالنسبة للمرضى الذين يأخذون أدوية أخرى مضادة للصرع فإنه يبدو أن جرعات أكثر من 600 مغ/يوم لا تؤدي إلى تحسين الفائدة و قد تزيد التأثيرات الجانبية.

4-13) Divalproex sodium و Valproic Acid

يقوي Valproic Acid استجابات GABA بعد المشبك وقد يكون له تأثير مباشر مثبت للغشاء وقد يؤثر على قنوات البوتاسيوم.

تم التعرف على عشرة مستقلبات على الأقل وبعضها قد يكون فعالاً واحداها قد يكون مسؤولاً عن السمية الكبدية. هو خط الدواء الأول في معالجة النوب المعممة الأولية مثل نوب الغياب و الرمعية العضلية و النوب عديمة التوتر وهو مخصص للاستخدام كدواء مساعد أو كمعالجة أحادية الدواء للنوب الجزئية و يمكن أن يكون مفيداً في اضطرابات النوب المختلطة.

4-14) Zonisamide

Zonisamide هو سلفوناميد واسع الطيف يحصر قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج عن طريق تخفيض قنوات الكالسيوم من نمط T المعتمدة على الفولتاج و أيضاً يثبط بشكل ضعيف carbonic anhydrase و يثبط تحرير الغلوتامات. مرخص للاستخدام كمعالجة مساعدة للنوب الجزئية و لكنه فعال على الأرجح في عدد من أنماط النوب الجزئية و المعمة الأولية.

يستقلب Zonisamide بشكل رئيسي بواسطة CYP3A4 ويطرح حوالي 30 % منه غير متبدل. ينبغي استخدامه بحذر شديد أو عدم استخدامه عند المرضى الذين لديهم قصة أرجية للسلفونوميد. قد يكون من المنصوح به مراقبة الوظيفة الكلوية عند بعض المرضى. الجرعة البدئية عند البالغين هي 100 مغ باليوم وترفع الجرعة اليومية بمقدار 100 مغ كل اسبوعين إلى أن تشاهد استجابة تتراوح جرعات البالغين بين 100 -600 مغ/يوم وهو ملائم للاستخدام مرة أو مرتين يومياً.

5) المعالجة

5-1) المقاربة العامة:

يعتمد اختيار المعالجة الأمثل على نمط الصرع وعلى التأثيرات الضائرة النوعية للدواء وعلى تفضيلات المريض. يتم البدء بمعالجة احادية الدواء يمكن تدبير 50-70 % من المرضى بدواء مضاد للصرع Antiepileptic drug (AED) واحد ولكن لا تختفي النوب كلياً لدى الجميع.

ما يقارب 60 % من المرضى غير ملتزمين وهذا السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة. قد لا تكون المعالجة الدوائية مستطبة للمرضى الذين عانوا من نوبة واحدة فقط. أو المرضى الذين تكون تأثيرات النوب على حياتهم في حدها الأدنى وعموماً ينبغي البدء بمعالجة المرضى الذين عانوا من نوبتين أو أكثر ب AED.

تشمل العوامل التي تشجع على السحب الناجح ل AED مدة سنتين إلى أربع سنوات خالية من النوب والسيطرة التامة على النوب خلال سنة واحدة من بدئها. وبدء النوب بعد سن السنتين وقبل 35 سنة والمخطط الكهربائي طبيعي. تشمل العوامل التي ترتبط بإنذار سيئ قصة نوب متكررة بشكل كبير. ونوب متكررة من الحالة الصرعية وتوليفة من أنماط النوب وتدهور الحالة العقلية. يوحي غياب النوب لمدة سنتين بوجود صرع الغياب أو صرع رولاندي. في حين يوحي غياب النوب لمدة أربع سنوات بوجود الصرع من نوع جزئي بسيط أو جزئي مركب أو غياب مرتبط بنوب توترية رمعية. وفق ارشادات الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب يمكن التفكير بايقاف الأدوية المضادة للصرع عندما يكون المريض خالياً من النوب لمدة 2-5 سنوات وإذا كان الفحص العصبي وحاصل الذكاء طبيعين. إذا أصبح مخطط الدماغ الكهربائي طبيعياً مع المعالجة. ينبغي سحب الدواء المضاد للصرع بشكل تدريجي دوماً.

5-2) اعتبارات خاصة بالاناث:

للاستروجين تأثير مفعّل للنوب في حين للبروجسترون تأثير واق من النوب. قد تسبب مضادات الصرع المحرضة للأنزيم ومنها Oxcarbazepine و Topiramate فشلاً في المعالجة لدى الاناث اللواتي يستخدمن موانع الحمل الفموية ، ينصح باستخدام شكل إضافي من موانع الحمل في حال حدوث نزف اختراقي.

من أجل الصرع الحيضي (النوب قبيل أو أثناء الحيض) أو النوب التي تحدث في وقت الاباضة، ينبغي تجريب مضادات الصرع التقليدية ولكن قد تكون المعالجة الهرمونية (العوامل البروجسترونية) فعالة أيضاً، لقد استخدم ايضاً acetazolamide بشكل متقطع.

تفضل المعالجة باستخدام مضاد صرع واحد أثناء الحمل. أثناء الحمل تزداد تصفية كل من phenytoin وcarbamazepin وPhenobarbital و ethosuximide و lamotrigine و clorazepate و قد تحدث تبدلات في الارتباط بالبروتين. هناك معدل حدوث أعلى للنتائج الضائرة للحمل بين النساء المصابات بالصرع. يمكن تجنب بعض هذه النتائج بالمدخول المناسب من الفولات.

5-3) الفائدة العلاجية:

تقليدياً تعالج النوب التوترية الرمعية ب phenobarbital أو phenytoin ولكن استخدام valproic acid وcarbamazepine آخذ بالازدياد لأن النجاعة متساوية و التأثيرات الجانبية أفضل.

لكل من valproic acid و carbamazepine معدلات تثبيت متساوية بالنسبة للنوب التوترية الرمعية ولكن carbamazepine كان أفضل في معالجة النوب الجزئية و تسبب valproic acid بتأثيرات ضائرة بشكل أكبر.

توحي الدراسات أن Lamotrigine كمعالجة أحادية الدواء للنوب الجزئية فعال مثل Carbamazepine و phenytoin و لكن تحمل Lamotrigine قد يكون أفضل. توحي المعطيات السريرية بأن Oxcabazepine له نفس فعالية valproic acid و phenytoin و أيضاً Carbamazepine فوري التحرر و ربما بتأثيرات جانبية أقل.

تعالج نوب الغياب بشكل أفضل باستخدام valproic acid و ethosuximide و ربما Lamotrigine و يفضل valproic acid من أجل توليفة نوب الغياب و النوب المعممة أو الجزئية الأخرى. إذا كان valproic acid غير فعّال في معالجة اضطراب نوبي مختلط يشمل نوب الغياب ينبغي استخدام ethosuximide بالمشاركة مع ADE أخر.

5-4) التأثيرات الضائرة Adverse Effects:

التأثيرات الضائرة المزمنة والحادة مدرجة في الجدول 1. غالباً ما تكون التأثيرات الضائرة المعتمدة على الجرعة، قابلة للتخفيف بتخفيض الجرعة أو يمكن تجنبها بزيادة الجرعة ببطء شديد. عندما يحدث فشل عضو حاد فإنه يحدث عادة في الأشهر الستة الأولى من المعالجة بالأدوية المضادة للصرع

AED	تأثيرت جانبية حادة		تأثيرات جانبية مزمنة
	معتمدة على التركيز	ذاتية التحساس	
Carbamazepine	شفع ، دوخة ، عدم ثباتية ، نوام ، نعاس	اعتلالات دموية طفح	نقص صوديوم الدم
Ethosuximide	رنح ، نعاس ، انزعاج هضمي	اعتلالات دموية طفح	تغيرات سلوكية و صداع
Felbamate	قهم ،غثيان ،اقياء، أرق و صداع	فقر دم لا تنسجي قصور كبد حاد	غير محددة
Gabapentin	دوخة ، تعب ،نيمومة ورنح	وذمة قدمية	كسب الوزن
Lamotrigine	شفع ، دوخة ، عدم ثباتية ، صداع	طفح	غير محددة
Levetiracetam	تركين ، اضطراب سلوكي	غير محددة	غير محددة
Oxcarbazepine	تركين ، دوخة ، غثيان و رنح	طفح	نقص صوديوم الدم
Phenobarbital	رنح، فرط نشاط، صداع، عدم ثباتية، تركين وغثيان	اعتلالات دموية طفح	تغيرات سلوكية، اضطراب نسيج ضام، ضعف الذكاء، داء عظمي استقلابي، تغير المزاج و تهدئة
Phenytoin	رنح، رأرأة، تغيرات سلوكية، صداع، دوخة، عدم تناسق،	اعتلالات دموية طفح تفاعل مناعي	تغيرات سلوكية، متلازمة مخيخية، تغيرات النسيج الضام، تثخن الجلد، عوز الفولات، فرط

	تهدئة، نوام، تدهور معرفي، تعب، تغيم الرؤية		تنسج اللثة، شعرانية، خشونة الملامح الوجهية، عد، تدهور معرفي، داء عظمي استقلابي، تهدئة
Pregabalia	دوخة ، نيمومة ، تغيم الرؤية	وذمة قدمية، ارتفاع الكرياتين كيناز، نقص الصفيحات	كسب وزن
Primidone	تغيرات سلوكية، صداع، غثيان، عدم ثباتية وتهدئة	اعتلالات دموية طفح	تغيرات سلوكية، اضطراب النسيج الضام، تدهور معرفي، تهدئة
Tiagabine	دوخة، تعب، صعوبة في التركيز، نرفزة عصبية، رعاش، تغيم الرؤية، اكتئاب و ضعف	ذهول الحسكة والموجة	غير محددة
Topirmate	صعوبة التركيز، اضطراب الكلام أو اللغة، نيمومة وتعب، دوخة، صداع	حماض استقلابي زرق ضيق الزاوية قلة التعرق	حصيات كلوية نقص الوزن
Valproic acid	انزعاج هضمي، تهدئة ، عدم ثباتية، رعاش، قلة صفيحات	قصور كبد حاد، التهاب بانكرياس حاد، حاصة	متلازمة شبيهة بالمبيض متعد الكيسات ، كسب وزن ، فرط أمونيا الدم ، عدم انتظام الدورة الشهرية
Zonisamide	تهدئة، دوخة، تدهور معرفي وغثيان	طفح، قلة التعرق	حصيات كلوية نقص الوزن

الجدول (1) التأثيرات الضائرة المزمنة والحادة للأدوية المضادة للصرع

5-5) التداخلات الدوائية –الدوائية Drug-Drug interactions:

إن phenobarbital و phenytoin و primidon و Carbamazepine محرضات أو محفزات قوية للجمل الأنزيمية: cytochrome p450 و epoxide hydrolase و uridine diphosphate glucuronosyltransferse. يثبط valproic acid العديد من الجمل الأنزيمية الكبدية ويزيح بعض الأدوية عن ألبومين البلازما. بمقدور كل من topirmate وfelbamate العمل كمحرضات لبعض النظائر الانزيمية وكمثبطات لبعضها الأخر. باستثناء gabapentin وlevetiracetam اللذين يطرحان بشكل أساسي عن طريق الكلى دون تغيير تستقلب الأدوية المضادة للصرع بشكل كامل أو جزئي بواسطة الأنزيمات الكبدية.

ثانياً: الألزهايمر: (Alzheimer's Disease)

داء ألزهايمر (AD) هو خرف مترقي يصيب المعرفة والسلوك والحالة الوظيفية ولا يعرف له سبب أو علاج شافٍ. يفقد المرضى في نهاية المطاف الأداء المعرفي والتحليلي والجسدي ويكون الأداء في النهاية مميتاً

1) الفيزيولوجيا المرضية:

العلامات المميزة للمرض هي الحبائك العصبية الليفية داخل الخلوية intracellular neurofibrillary tangles (NFT) و لويحات الالتهاب العصبي خارج الخلوية وتنكس العصبونات و المشابك و الضمور القشري.

الآليات المقترحة لهذه التغيرات هي:

- ✓ تكدس البروتين النشواني β مما يؤدي لتشكل اللويحات
- ✓ فرط فسفرة البروتين تاو Tau مما يؤدي لتطور NFT داخل الخلوية و انخماص الأنيبيبات
- ✓ عمليات التهابية ترتفع مستويات عديد من السيتوكينات و الكيموكين في أدمغة المصابين ب AD
- ✓ خلل وظيفة الجملة الوعائية العصبية
- ✓ الشدة التأكسدية
- ✓ الخلل الوظيفي المتقدري

لويحات الالتهاب العصبي هي آفات يعثر عليها في الدماغ والجملة الوعائية الدماغية. لم يثبت بعد ما اذا كانت التغيرات الجينية هي التي تعزز حدوث الداء النشواني β الأولي عند معظم مرضىAD. ترتبط كثافة NFT بشدة الخرف. في حين أن هناك نقص في النواقل العصبية فإن فقد النشاط الكولينرجي هو الأكثر بروزاً و يرتبط بشدة AD. من الواضح أن اعاضة نشاط الاسيتل كولين لا يمكنها معاوضة جميع التغيرات الحادثة في AD.

اعتبرت النواقل العصبية المثيرة و من ضمنها الغلوتامات سموماً عصبية محتملة في AD. عوامل الاختطار ل AD هي فرط ضغط الدم و ارتفاع كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) و انخفاض كولستيرول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL) والداء السكري.

2) التظاهرات السريرية

يبين الجدول 2 مراحل AD

خفيف (حرز MMSE 18-26)	يجد المريض صعوبة في تذكر الأحداث القريبة ، تنقص القدرة على تدبير الأمور المالية و اعداد الطعام و القيام بالأنشطة المنزلية الأخرى. قد يضل طريقه أثناء قيادة السيارات. يبدأ بالانسحاب من المهام الصعبة و يتخلى عن هواياته. قد ينكر معاناته من مشكلات في الذاكرة
متوسط	يحتاج المريض للمساعدة في أنشطة الحياة اليومية. كثيراً ما يصاب بتوهان (عدم توجه) يتعلق بالزمن (التاريخ و السنة و الفصل) يضعف بشكل شديد

(حرز MMSE 10- 17)	استذكاره للأحداث القريبة. قد ينسى بعض تفاصيل الحياة السابقة و أسماء أفراد العائلة والأصدقاء. قد يتأرجح الأداء الوظيفي من يوم لأخر. ينكر المرضى بشكل عام وجود مشكلات. قد يصبح مرتاباً أو باكياً. يفقد القدرة على قيادة السيارة بأمان. من الشائع حدوث الهياج و التوهمات
شديد (حرز MMSE 0- 9)	يفقد المريض القدرة على التحدث و المش و تناول الطعام بمفرده. يحدث سلس البول و البراز و يحتاج لرعاية 24 ساعة في اليوم

MMSE: فحص الحالة العقلية المصغّر Mini-Mental State Examination

الجدول (2) مراحل مرض الألزهايمر

3) المعالجة:

الهدف الأساسي في معالجة AD هو المحافظة على أداء المريض الوظيفي لأطول فترة ممكنة. الأهداف الثانوية هي معالجة العقابيل النفسية و السلوكية

3-1) المعالجة غير الدوائية:

يجب تدبير اضرابات النوم والتجوال وسلس البول والهياج والعدوان بالمداخلات السلوكية متى كان ذلك ممكناً. توصي جمعية داء الألزهايمر بابقاء المريض فعالاً جسمياً وعقلياً واجتماعياً واختيار نظام غذائي منخفض الدهون والكولسترول وغني بالخضار الداكنة والفواكه وتدبير وزن الجسم.

3-2) المعالجة الدوائية للأعراض المعرفية (pharmacotherapy of cognitive symptoms):

من الممكن أن يخفض تدبير ضغط الدم والكولسترول وسكر الدم اختطار تطور AD وقد يقي من تفاقم الخرف لدى مرضى AD. المداخلات العلاجية الدوائية الحالية هي بشكل رئيسي محاولات أعراضية لتحسين أو المحافظة على المعرفة.

يتم اتباع ما يلي لتدبير الاعراض المعرفية:

- في المرض الخفيف إلى المتوسط، يفضل استخدام مثبطات الكولين استيراز (Donepezil أو Rivastigmine أو Galantamine)
- يتم رفع الجرعة تدريجياً حتى الوصول لجرعة المداومة الموصى بها والمتحملة
- في المرض المتوسط إلى الشديد ينصح باستخدام memamtine أو بمثبط كولين استيراز لوحده
- المعالجة الناجحة تعكس انحداراً بمقدار أقل من نقطتين سنوياً على حرز MMSE

قد تحتاج الأعراض السلوكية مقاربات دوائية اضافية

3-2-1) مثبطات كولين استيراز:

لا توجد تجارب مقارنة مباشرة قيمت فعالية أحد العوامل على الأخر. يُستطب donepezil وrivastigmine وgalantamine في AD الخفيف إلى المتوسط. في حين أن donepezil يُستطب أيضاً في AD الشديد.

إذا كان الانحدار في حرز MMSE أكثر من 2-4 نقاط بعد سنة واحدة من المعالجة بالعامل البدئي، يكون من المنطقي استبدال مثبط الكولين استيراز بعامل أخر.

التأثيرات الضائرة الأكثر حدوثاً هي أعراض هضمية خفيفة إلى متوسطة (الغثيان والاقياء والاسهال) والسلس البولي والدوخة والصداع والغشي وبطء القلب وضعف العضلات وزيادة افراز اللعاب والتعرق. يمكن أن يسبب الايقاف المفاجئ تدهوراً في الحالة المعرفية والسلوكية عند بعض المرضى.

Donepezil هو مشتق بيبيريدين ذو نوعية في تثبيط الاستيل كولين استيراز بدلاً من بوتيريل كولين استيراز. يمتلك rivastigmine فعالية مركزية على مقرات الاستيل كولين استيراز وبوتيريل كولين استيراز ولكن فعالية منخفضة على تلك المقرات في المحيط. Galantamine هو مثبط الكولين استيراز يملك أيضاً فعالية كشادّ للمستقبلات النيكوتينية. كان tacrine أول مثبط للكولين استيراز تم ترخيصه لمعالجة AD لكن حلت محله أدوية أكثر أماناً يتم تحملها بشكل أفضل.

3-2-2) أدوية أخرى:

يحصر memantine النقل العصبي المتواسط بالغلوتامات بمعاكسة مستقبلات N-methyl-D-aspertate الأمر الذي قد يمنع التفاعلات المثيرة السمية (excitotoxic reactions). يُستعمل كمعالجة أحادية وتشير البيانات إلى أنه عند اشراكه مع مثبط للكولين استيراز فإن هناك تحسناً في المعرفة وأنشطة الحياة اليومية.

يُستطب في معالجة AD المتوسط إلى الشديد، لا يُستقلب بواسطة الكبد ولكن يتم افراغه بشكل رئيسي دون تغير في البول (العمر النصفي للاطراح = 60-80 ساعة). هو جيد التحمل عادة وتتضمن التأثيرات الجانبية الامساك والتخليط والدوخة والهلوسات والصداع والسعال وفرط ضغط الدم. يتم البدء بجرعة 5 مغ/يوم وتزداد اسبوعياً بمقدار 5 مغ / اليوم حتى الوصول للجرعة الفعّالة 10 مغ مرتين يومياً. يجب تعديل الجرعة عند المرضى ذوي الاختلال الكلوي.

يوجد اهتمام باستخدام العوامل الخافضة للشحوم وخاصة الستاتينات للوقاية من AD. لقد ترافق استخدام برافاستاتين ولوفاستاتين (ولكن ليس سيمفاستاتين) مع انتشار منخفض ل AD يجب اجراء دراسات أخرى قبل التوصية بهذه العوامل من أجل هذا الاستخدام.

3-3) المعالجة الدوائية للأعراض غير المعرفية:

تهدف المعالجة الدوائية إلى علاج الأعراض الذهانية و السلوك غير الملائم أو الفوضوي و الاكتئاب

3-3-1) مثبطات الكولين استيراز و Memantine

تعتبر معالجة الخط الأول في التدبير الباكر للأعراض السلوكية. من الممكن تحقيق تحسن معتدل.

3-3-2) مضادات الذهان Antipsychotics:

تستخدم الأدوية المضادة للذهان تقليدياً في معالجة السلوك الفوضوي والذهان عند مرضى AD. تتضمن الحوادث الضائرة النيمومة (Somnolence) والأعراض خارج الهرمية والمشية الشاذة وتدهور الوظيفة المعرفية والحوادث الدماغية الوعائية وزيادة اختطار الموت.

قد تترافق مضادات الذهان النموذجية كذلك مع زيادة قليلة في اختطار الموت إضافة لتأثيرات خارج هرمية والمشية الشاذة وتدهور الوظيفة المعرفية والحوادث الدماغية الوعائية وزيادة اختطار الموت.

3-3-3) مضادات الاكتئاب Antidepressants :

يمتلك الاكتئاب والخرف أعراضاً كثيرة مشتركة ويمكن أن يكون تشخيص الاكتئاب صعباً خاصة في المراحل المتأخرة من سير AD. يتم البدء عادة بالمعالجة بمثبط اعادة قبط السيروتونين انتقائي عند مرضى

AD المكتئبين. يسبب paroxetine تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكوليني أكثر من مثبطات اعادة قبط السيروتونين الانتقائية الأخرى قد تستعمل أيضاً Venlafaxine
يتم عادة تجنب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة رغم احتمال كونها مساوية بالفعالية وذلك بسبب التأثيرات الجانبية المضادة للفعل الكوليني.

3-3-4) معالجات متنوعة

قد يحسن carbamazepine، بجرعة وسيطة تعادل 300 مغ/يوم، الذهان والاضطراب السلوكي عند مرضى AD.
يستخدم oxazepam و benzodiazepines الأخرى في معالجة القلق و الهياج و العدائية إلّا أنها عموماً تبدي فعالية أقل مقارنة بمضادات الذهان. كذلك يمكن أن تدهور الحالة المعرفية وتسبب انعداماً للضوابط وتزيد من اختطار السقوط.

ثالثاً: داء باركنسون Parkinson's Disease

يمتلك داء باركنسون (PD) موجودات امراضية عصبية وتظاهرات سريرية مميزة جداً تتضمن عيوباً حركية وفي بعض الحالات تدهوراً عقلياً.

1) الفيزيولوجيا المرضية:

إن السمتين الدامغتين في الجزء المكتنز من المادة السوداء هما فقد العصبونات ووجود أجسام ليوي. هناك صلة ايجابية بين درجة فقد الدوبامين السودائي المخططي وشدة الأعراض الحركية. يكون PD غير اعراضي نسبياً إلى أن يحصل نفاذ عميق لعصبونات الجزء المكتنز من المادة السوداء.

2) التظاهرات السريرية:

يتطور PD بشكل مخاتل ويترقى ببطء. قد تكون الأعراض البدئية حسية لكن مع ترقي المرض يبرز واحد أو أكثر من الملامح التقليدية الرئيسية (كرعاش الراحة أو الصمل أو بطء الحركة أو عدم ثبات الوضعية الذي قد يؤدي للسقوط.
غالباً ما يكون رعاش الراحة الشكاية الظاهرة الوحيدة رغم ذلك فإن ثلثي مرضى PD فقط لديهم رعاش عند التشخيص وبعضهم لا يطور هذه العلامة أبداً. أشيع ما يتظاهر الرعاش في اليدين وغالباً ما يبدأ أحادي الجانب وأحياناً يمتلك خاصية دحرجة الحبة الوصفية. عادة يختفي رعاش الراحة بالحركات الإرادية ويغيب خلال النوم.
يتضمن الصمل العضلي (muscular rigidity) زيادة المقاومة العضلية لمجال الحركة المنفعلة ويمكن أن يكون كالدولاب المسنن بطبيعته .التدهور العقلي ليس حتمياً لكنه يتدهور عند بعض المرضى بطريقة لا يمكن تمييزها عن داء الألزهايمر.

3) التشخيص

يُشخص PD المحتمل سريرياً عندما يوجد اثنان على الأقل مما يلي: صمل عضلات الأطراف أو رعاش الراحة (بمعدل 3-6 هرتز و يلغي الحركة) أو بطء الحركة. يُشخص PD مؤكد عندما يكون هناك اثنان على الأقل مما يلي: رعاش الراحة و الصمل و بطء الحركة و استجابة ايجابية للأدوية المضادة للباركنسونية.

4) المعالجة:

إن أهداف المعالجة هي تقليل الأعراض والعجز والتأثيرات الجانبية بينما يحافظ على نوعية الحياة. إن تثقيف المرضى ومقدمي الرعاية أمر حاسم وإن التمارين الرياضية التغذية الملائمة ضرورية.

4-1) العلاج الدوائي

تبدأ المعالجة أحادية الدواء عادة بمثبط أكسيداز أحادي الأمين –B (MAO-B) أو بشادّ للدوبامين اذا كان المريض فتياً من الناحية الفيريولوجية. عند الحاجة إلى تفريج إضافي يجب التفكير بإضافة L-dopa مع تطور التموجات الحركية ينبغي التفكير باضافة مثبط لل catechol-O-methyltransferase (COMT) لتمديد مدة فعالية L-dopa. ينبغي أخذ اضافة Amantadine بالاعتبار لتدبير خلل الحركة المحرض ب L-dopa

4-1-1) الأدوية المضادة للفعل الكوليني: Anticholinergic medications

يمكن أن تكون الأدوية المضادة للفعل الكوليني فعالة جداً من أجل الرعاش وخلل التوتر لدى بعض المرضى لكنها نادراً ما تظهر فائدة جوهرية لبطء الحركة أو للاعاقات الأخرى. يمكن استخدامها كمعالجة احادية الدواء أو بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة للباركنسونية تختلف عن بعضها قليلاً بالمقدرات العلاجية أو بالتأثيرات الجانبية.

تتضمن التأثيرات الجانبية المضادة للفعل الكوليني جفاف الفم وتغيم الرؤية وامساك واحتباس بولي. تتضمن التفاعلات الأكثر خطورة النسيان والتهدئة والاكتئاب والقلق. يكون مرضى العيوب المعرفية الموجودة مسبقاً والمسنون معرضين لاختطار أكبر للتأثيرات الجانبية المضادة للفعل الكوليني المركزية.

4-1-2) Amantadine:

يكون Amantadine فعالاً غالباً من أجل الأعراض الخفيفة خاصة الرعاش. قد ينقص أيضاً من خلل الحركة في الجرعات العالية نسبياً (400 مغ /يوم)

تتضمن التأثيرات الضائرة التهدئة وأحلام مشرقة أو حيّة، جفاف فم واكتئاب وهلوسات، قلق ودوخة، ذهان وتخليط. إن التزرق الشبكي (تبقع منتشر في الجلد في الطرفين العلويين والسفليين) هو تأثير جانبي شائع لكنه عكوس. ينبغي انقاص الجرعات لدى المرضى المصابين بخلل وظيفة الكلية.

4-1-3) Levodopa و Carbidopa/levodopa:

إن L-dopa (الدواء الأكثر فعالية) هو الطليعة المباشرة للدوبامين . يعبر الحاجز الدموي الدماغي بينما لا يتمكن الدوبامين من ذلك في النهاية سيحتاج جميع المرضى ل L-dopa.

يُقلب L-dopa في الجملة العصبية المركزية و الأماكن الأخرى إلى دوبامين بواسطة L-amino acid decarboxylase (L-AAD). في المحيط يمكن حصر L-AAD عبر اعطاء Carbidopa أو Benserazide الذي لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. بالتالي فإن Carbidopa يزيد اختراق L-dopa المعطى خارجياً للجملة العصبية المركزية ينقص التأثيرات الضائرة (كالغثيان والاقياء واضطرابات النظم القلبية وانخفاض ضغط الدم الوضعي والأحلام الحية) الناجمة عن استقلاب L-dopa المحيطي إلى دوبامين

غالباً ما يحقق البدء بـ L-dopa 300 مغ/يوم (مقسمة إلى جرعات) بالمشاركة مع Carbidopa تفريج كافٍ للعجز. الجرعة القصوى الاعتيادية ل L-dopa هي 800-1000 مغ /يوم.

حوالي 75 مغ من Carbidopa تكون مطلوبة لحصر L-AAD بشكل فعّال لكن بعض المرضى قد يحتاجون المزيد. أكثر ما يستخدم Carbidopa/L-dopa بأقراص 25 مغ/100 مغ. تتوفر مستحضرات مضبوطة التحرر من Carbidopa/L-dopa. تتوفر أيضاً أقراص متفتتة فموياً لمرضى صعوبة البلع.
إذا كانت التأثيرات الضائرة المحيطية جلية فإن أقراص 25 مغ من Carbidopa متوفرة.
يمكن للمضاعفات الحركية المرتبطة ب L-dopa طويل الأمد أن تؤدي للعجز والأكثر شيوعاً منها فقدان التأثير بنهاية الجرعة وخلل الحركة المتعلق بذروة الجرعة
إن فقدان التأثير بنهاية الجرعة شائع ومتعلق بالفقد المتزايد لقدرة العصبونات التخزينية للدوبامين وبالعمر النصفي القصير لـ L-dopa. يمكن لاعطاء شاد الدوبامين أو مستحضر مديد التحرر عند النوم أن يساعد بانقاص نوب فقد الفعالية الليلية ويحسن الوظيفة عند الاستيقاظ.
الجمود هو تثبيط نوبي مفاجئ للوظيفة الحركية للطرفين السفليين قد يسوء بالقلق وقد يزداد خطر السقوط.
خلل الحركة هو حركات لا إرادية رقصية الشكل عادة ما تشمل العنق والجذع والأطراف. يرتبط عادة بمستويات مخططية ذروية للدوبامين وأقل شيوعاً أن يتطور خلل الحركة خلال صعود ونزول تأثيرات L-dopa (خلل حركة –تحسن – خلل حركة ونمط الاستجابة ثنائية الطور).
خلل توتر فترة التعطل هو التقلصات العضلية المديدة التي تحدث بشكل أكثر شيوعاً في أقصى الطرف السفلي (كالقدم) وتحدث غالباً في ساعات الصباح الباكر. يمكن أن تعالج باعطاء منتجات ثابتة التحرر عند النوم أو باستعمال baclofen أو إزالة التعصيب الانتقائية بالذيفان الوشيقي.

4-1-4) Monoamine Oxidase B inhibitors:

من غير المحتمل أن يحرض rasagiline و selegiline في الجرعات العلاجية تفاعل الجبن (ارتفاع الضغط و الصداع) إلّا اذا تم تناول كميات زائدة من التيرامين القوتي (400 مغ أو أكثر) و مع ذلك فإن استعمال مثبطات MAO-B مع meperidine و مسكنات منتقاة أخرى هو مضاد استطباب. قد يكون rasagiline و selegiline محصنين للجملة العصبية (neuroprotective)
إن selegiline مثبط MAO-B غير عكوس يحصر تعطيل الدوبامين ويمكنه ان يطيل باعتدال مدة عمل L-dopa (حتى ساعة). غالباً ما يسمح بانقاص جرعة L-dopa بما يعادل النصف.

4-1-5) مثبطات Catechol-Omethytransferase

يستعمل Tolcapone و entacapone فقط بالاقتران مع Carbidopa/L-dopa لمنع التحول المحيطي ل L-dopa إلى دوبامين (زيادة المساحة تحت المنحنى ل L-dopa بما يعادل 35 %).
ينبغي تجنب الاستعمال المتصاحب لمثبطات MAO غير الانتقائية لمنع تثبيط سبل الاستقلاب الطبيعي للكاتيكولامين.

إن تثبيط COMT أكثر فعالية من Carbidopa/L-dopa مضبوط التحرر في تأمين اطالة ثابتة للتأثير و يجنّب التأخير في وقت حدوث التأثير الأقصى المشاهد مع منتجات L-dopa مضبوطة التحرر.

4-1-6) شادات الدوبامين Dopamine Agonists:

إن المشتق الإرغوتي Bromocriptine و المشتقات غير الإرغوتية pramipexole و ropinirole و rotigotine هي مساعدات هامة لدى المرضى ذوي الاستجابة المتدهورة لـ L-dopa و الذين يعانون من تموجات في الاستجابة لـ L-dopa و الذين لديهم استجابة سريرية محدودة لـ L-dopa بسبب عدم المقدرة على تحمل جرعات أعلى.

لا يُستعمل Bromocriptine بشكل شائع بسبب الاختطار الزائد للتليف الرئوي ونقص الفعالية بالمقارنة مع الشادات الأخرى

إن التأثيرات الجانبية الشائعة لشادات الدوبامين هي الغثيان و التخليط و الهلوسات و خفة الرأس و وذمة الطرفين السفليين و انخفاض الضغط الوضعي و التهدئة و الأحلام الحيّة. السلوكيات القهرية و الذهان وهجمات النوم أقل شيوعاً.

إن Apomorphine شاد دوباميني غير ارغوتي يعطى كحقنة انقاذية تحت الجلد. يتطلب معظم المرضى 0,06 مغ/كغ. ينبغي أن يحضر المريض دوائياً ب trimethobenzamide المضاد للاقياء قبل الحقن و يمنع استعماله مع حاصرات serotonin-3-receptor مثل ondansetrone