



الجمهورية اليمنية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ٢١ سبتمبر للعلوم الطبية والتطبيقية

كلية الصيدلة السريرية

فريق قلم صيدلي

# CENTRAL NERVOUS SYSTEM SUMMARY



*Dr. Abdel-Motaal Fouda (MD, PhD)*

Done by:

Firas Al-azazi  
Amjed Al-sabri

Supervision by:

**PHARMACIST PEN TEAM**



<https://pharmacistpen.com>



<https://www.youtube.com/@pharmacistpen>



<https://www.facebook.com/PharmacistPen>



<https://t.me/pharmacistpen1>



## Second generation

### اول دواء vigabatrin

- ظهر في ١٩٨٩
- الميكانيزم بتاعه من اسمه Vigabatrin ← يعني يشتغل على ال GABA ويزودها زي ما عمل ال valproic acid انه يروح يثبط ال GABA-t.
- الدواء ده لما طلع كانوا فرحانيين به جدا وبتيهياً لهم انه بداية عهد جديد في ال epilepsy لما اجو يجربوه المفروض انه مادام يزود ال GABA فهو حيعالج أنواع كثير من الصرع لكنه لم يعالج الا ال focal فقط

في حاجة تخص الميكانيزم مش احنا قلنا ان ال Second generation ان الميكانيزم بتاعهم لازم انهم يجيبوا ال excitatory transmitter بس هنا ما عمل inhibition لل excitatory transmitter اشغل على ال GABA فقط

اذاً هو يعتبر يضاف الى ال first generation هو ابوه محطوط مع ال second generation لكن زمنياً لان ١٩٨٩ أحدث انما في الحقيقة هو لم يتميز عن ال first generation بحاجة بالعكس اللي فاتوا كانوا أفضل منه في العلاجات

- ال vigabatrin يعالج ال focal epilepsy ويعالج نوع نادرا جدا من الصرع يسموه infantile spasm او west syndrome

infantile spasm

الأطفال اللي ولدوا وعندهم major brain abnormality يعني عنده مشكلة في ال brain الطفل ده يتولد وعنده تشنجات في الأيام الأولى وغالبيتهم ما بيكمل يموت بعد الولادة بأيام يسموهم west syndrome فبيستخدموا لهم vigabatrin وهذي حاجة نادرة

## 1. Vigabatrin

1989

Mechanism	Therapeutic uses	Adverse effects	Important points
Inhibits GABA transaminase irreversibly → ↑ GABA	1. Focal seizures only 2. Infantile spasms (West syndrome)	irreversible visual loss (40% of patients) النظر عندهم يضيق Vi = Vision	It is usually reserved for patients with seizures refractory to other drugs. Visual fields should be checked every 6 months



40% تعتبر مصيبة لان في ال first generation حتى الخطير منهم كان يعمل 1 لكل عشرة الاف انما لما تقول لي من كل 100 يأخذوا ال vigabatrin 40 منهم يحصل لهم مشكلة في النظر يبقى الدواء ده فاشل جدا افتكر دايم اول حرفين من الدواء Vi تفكر بكلمة vision وانا لو اسالك عن هذا الدواء حسالك في موضوع ال vision وركز على هذي النقطة جدا ولذلك اللي يستخدم هذا دواء يعمل فحص لقاع العين والنظر بتاعه كل ستة اشهر لان الدواء محتمل جدا انه يبوظ له ال vision والحكاية دي irreversible

حتقول لي طيب ليه عاد احنا بنستخدمه

لا..... احنا ما نستخدمه الا في ال refractory case وال refractory تعني ان في عيان عنده صرع وجريت معه دواء واثنين وثلاثة وأربعة وكله مش نافع يبقى انت مظطر تجرب مع ال vigabatrin انما مش حنجي نستخدمه first choice فهذا اول دواء من ال second generation وخيب امالنا عشان موضوع ال visual loss وعشان ما يعالج غير ال focal seizure

## ثاني دواء lamotrigine

- ده الدواء حيصالحنا من اللي عمله فينا ال vigabatrin
- ال lamotrigine دواء شيك وابن حلال وهتشوفه دلوقتي انه من الادوية الرائعة جدا

## 2. Lamotrigine

1991

Mechanism	Therapeutic uses	Adverse effects	Important points
<p>1. Block <math>Na^+</math> channels</p> <p>2. ↓ glutamate release</p> <p><b>N.B. The mechanism by which lamotrigine is effective against absence seizures is not known</b></p>	<p><b>ALL types of seizures (focal &amp; generalized)</b></p>	<p>1. Skin rash and <b>Stevens-Johnson syndrome</b> (the risk of SJS is high if combined with valproic acid)</p> <p>2. Insomnia</p>	<p>—It is now one of the most widely prescribed drugs for <b>focal seizures</b></p> <p>—Preferred in <b>pregnancy</b> due to <b>low teratogenic potential</b></p>
<p>excitatory transmitter ال SG تثبط ال ال الميكانيزم الثاني هذا اللي يميزه واللي اتفقنا فيه ان ال</p>			
<p>يعالج كل أنواع الصرع وبرغم انه ما يروح ناحية ال T-Ca channel ال absence ال ال seizure ب unknown mechanism</p>			

غريب!! لان انا أتوقع ادوية الصرع تعمل للدماغ inhibition فغالبا هيعمل sedation ومنطقي انما ال lamotrigine يعمل insomnia وهذي غريبة





**Stevens-Johnson syndrome** ← نوع من حساسية الجلد حساسية شديدة جدا ورهيبة لدرجة لو حصلت للعيان بيان كما لو كان ادلق عليه ماء مغلي يعني تحس ان جلده يتقشر وفي نسبة وفيات عالية بس هذي مش شائعة هي نادرة جدا وما تحصل كثير هي تحصل اكثر لو خلطت ال lamotrigine مع ال valproic

- بعض ال guidelines دلوقتي تقول ان ال lamotrigine ممكن يحل محل ال carbamazepine في معالجة ال focal ويبيقى رقم واحد وهذا ال guideline ماحد استقر عليها "not establish" انما توقع انه في خلال كم سنة ان ال lamotrigine ييقى رقم واحد في ال focal seizure
- لما عملوا دراسات وشافوا كم الف واحدة خذت lamotrigine وكم الف مولود حصل لهم مشاكل **مالقوش نسبة خالص** ← فقالوا ان ال lamotrigine نفضله في موضوع ال pregnancy بيقى لو ال patient اللي تعالجها عندها epilepsy في فترة الحمل وبسن العشرينات يعني اكتب لها lamotrigine وانت مطمئن

### ثالث دواء Topiramate

- ال topiramate كان له اخ ثاني اسمه felbamate وماعدش حد يستخدمه كانوا دوائيين طلخوا واحد فيهم فشل في الاختبار كان اسمه felbamate انما ال topiramate نجح في الاختبار
- ال topiramate طلع في ١٩٩٥

### 3. Topiramate

1995

Mechanism	Therapeutic uses	Adverse effects	Important points
1. Block Na <sup>+</sup> channels	1. ALL types (Focal and generalized) seizures	1. ↑↑ IOP (glaucoma)	
2. ↑ GABA		2. Renal stones	
3. Blocks AMPA/kinate receptors	2. Migrain prophylaxis	3. Teratogenic → Cleft palate	
		4. Weight loss → ↓ body fat mass	

ال AMPA اخو ال receptor اللي اسمه NMDA اللي هو ال receptor اللي كان يشتغل عليه ال excitatory transmitter فيقفله ده ال receptor اللي هو ال AMPA وله اسم ثاني في بعض الكتب kinate والاثنين بمعنى واحد

العلماء لاقوا ان ال topiramate يزود حرق الدهون فده خلا العلماء يستخدموه مش لل epilepsy فقط  
انما للتخسيس وديه حكاية غريبة لان ادوية التخسيس كلها بتعمل على انها تسد نفسك تخليك مش عايز تاكل  
انما كوني انا ببقى جسمي فيه دهون وفي دواء يروح يحرقها مافيش دواء على وجه الأرض يعمل الحكاية دي  
ال topiramate لقوا انه يحرق الدهون اللي في الجسم ولحد اللحظة في أبحاث كثيرة جدا تجرى على هذا  
الدواء في clinical trails عايزين يستخدموه لموضوع ال weight لانهم حيكسبوا منه اكثر كونهم يسوقوا  
للدواء كمضاد للصرع مش حيكسبوا كثير لان في ادوية غيره لكن كون دواء تأخذه يحرق الدهون اللي بجسمك  
ديه جديدة علينا

فلو في ممتحن متابع ال updated ممكن يسألك بحكاية ال weight loss

يبقى تربط دائما ال topiramate بحكاية ال weight loss وده side effect انما قد يكون use وقد نستفيد منه  
وقد يكون الخزنة الكبيرة للشركات انها تسوق للدواء وتبيعه على انه دواء يخسس مش انه دواء للصرع.

### رابع دواء Levetiracetam

✓ اسمه التجاري Kepra® والدواء ده صاروخ ومن أنواع الادوية اللي خرجت في الفترة الأخيرة طلع تقريبا  
سنة ٢٠٠٠

وده أفضل دواء لحد الان شفاها في ال antiepileptic drug

#### 4. Levetiracetam

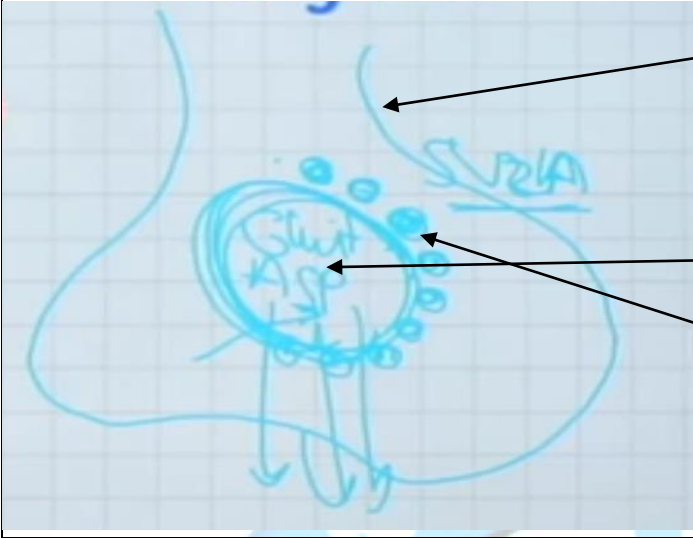
2000

Mechanism	Therapeutic uses	Adverse effects	Important points
Binds to SV2A, a synaptic vesicle protein, →↓ glutamate release	ALL types (Focal and generalized) seizures	Very low	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Broad spectrum</li> <li>— Low toxicity</li> <li>— Favorable pharmacokinetic profile</li> <li>— No drug interactions</li> </ul>

الحركية بتاعته ممتازة جدا  
وما يؤذي كبد ولا renal



**Mechanism of action توضيح**



لو ده neurons او nerve ending  
انت عارف من زمان ان في vesicles هي اللي شايله  
ال transmitter فال glutamate وال  
aspartate اللي هم excitatory transmitters  
متخزينين في vesicles  
ال vesicles ديه عليها بروتين من بره والبروتين ده  
اسمه SV2A هذا البروتين هو اللي يخلي ال  
vesicles تفرقع وتطلع ال transmitter اللي هو ال  
glutamate وال aspartate

دواء ال levetiracetam قالو انه يروح يعمل inhibition للبروتين اللي اسمه SV2A لما يعمل له inhibition  
← ال vesicles ما تفرقع وما تطلع glutamate او aspartate اللي هم ال excitatory اللي بيعملوا المشاكل

الميكانيكازيم ده فريد من نوعه مش حتشوفه ابدأ في أي antiepileptic drug وهذا الدواء يوحي لك ان الدواء ده ال  
side effect بتاعه قليلة جدا لأنه ما لعب على ال GABA ولا ال Na channel ولا قفل receptor ده راح على  
بروتين معين highly selective ترتب على كده ان ال excitatory transmitter ما عد تخرج من خلايا الدماغ  
وبالتالي خلاص ما يحصل seizure

✓ دكاترة ال neurology يكتبوه عميانى لكل مرضى الصرع لأنه شغال على كل الأنواع واعراضه الجانبية قليلة.

**اخر دوائيين Gabapentin and pregabalin**

- دوائيين عرة جدا في ال epilepsy ممكن حتى لو عايز تتطنشهم طنشهم احنا كاتبينه عشان استيفاء للموضوع
- طلوعوا في ٢٠٠٥ ال Gabapentin and pregabalin توأم طلوعوا مع بعض

ليه حطوا كلمة GABA في الاسم ( Gabapentin and pregabalin )

لأنهم لما طلعوهم كان يتهبأ لهم انهم يشتغلوا على ال GABA وهم بالفعل GABA analog فالعلماء ظنوا انه لما يعملوا  
حاجة شبه ال GABA هتروح تشتغل زي ال GABA في الدماغ والمفاجأة انه ما لقوش الحكاية دي

لقوا ان الدوائيين يروحوا للدماغ يقفلوا نوع معين من قنوات الكالسيوم اسمه **P/Q type Ca channel** "يشبكوا تحديدا  
في **α2δ**" **مش في t-type** لما تعمل inhibition لهذا النوع من قنوات الكالسيوم يترتب على كده ← ان ال  
glutamate release بتقل اللي هو excitatory transmitter في الدماغ ← وبالتالي ده يساعد في علاج ال  
epilepsy

إذا حضرتك ناوي تجيب ال Gabapentin and pregabalin فحضرتك تحط في بالك انهم

١. ما ينفعوش غير في ال focal only

٢. ما ينفعوش لوحدهم Must be combined with other drug

لذلك هم ك antiepileptic ما ينفعوش انما هم مميزين بحاجة ثانية حشرها لك في درس منفصل اللي هو neuropathic pain الم الاعصاب او التهاب الاعصاب فالدوائيين مميزين جدا في معالجة التهاب الاعصاب لدرجة ان احنا النهار ده بنسبة ٩٩% ما نستخدمهم غير في ال neuropathic pain ويعتبروا رقم ١ ولا يستخدموا في ال epilepsy ويمكن حد يسألك في النقطة دي

	Mechanism	Therapeutic uses	Adverse effects
5. Gabapentin and Pregabalin	Inhibition of presynaptic P/Q-type $Ca^{2+}$ channels via action on the $\alpha 2\delta$ subunit $\rightarrow$ $\downarrow$ $Ca^{2+}$ influx $\rightarrow$ $\downarrow$ glutamate release	1. As adjuvant drugs in focal seizures 2. Neuropathic pain	1. Sedation 2. Physical dependence
6. Tiagabin	Inhibits GABA reuptake $\rightarrow$ $\downarrow$ GABA conc.	As adjuvant drugs in focal seizures	GIT upset Dizziness

☒ انت ممكن تشطب على الدواء الأخير ××××××



Seizure	1st line	2nd line	3rd line
Focal (partial) seizures	Carbamazepine	Lamotrigine Valproic acid	Levetiracetam
Generalized tonic-clonic seizures	Valproic acid	Lamotrigine Carbamazepine	Levetiracetam
Childhood absence seizures	Ethosuximide	Valproic acid Lamotrigine	Clonazepam
Myoclonic seizures	Valproic acid	Lamotrigine	Levetiracetam
Seizures in pregnancy	Lamotrigine OR Levetiracetam		
Status epilepticus	Diazepam IV (adult) - Rectal (children)		Fosphenytoin Levetiracetam

- ما تخاف من الجدول وما تحفظوش الجدول ده انا جايبه لك عشان حضرتك تطبعه وتحطه قدامك في العيادة ده هيساعدك كثير في إنك انت تختار بسرعة

انا جايب لك أسماء حالات ال epilepsy المشهورة وجايب لك الدواء رقم ١ اللي تفكر فيه وإذا فشل الدواء ← عندك الدواء رقم ٢ اللي يسموه second line وإذا فشل ← عندك الدواء رقم ٣ فالجدول ده حينفعك لو انت دكتور امراض عصبية وعندك عيادة

وما فيش فيه أي معلومة جديدة الجدول ده كأننا لخصنا فيه ما سبق

## Guideline

- الوصايا الأربعة عند معالجة مرض ال epilepsy
١. ما نبتدى ابدأ دواء لمريض ال epilepsy الا لما تجي له **second attack** يعني مريض اول مرة في حياته تجي له نوبه يروح لدكتور ← الدكتور ما يجيب له دواء الا لما تجي له **second attack**
  ٢. لما اكتب دواء لمريض لازم ابتدى ب **one drug** ما ينفعش تدي له ثلاث أربع ادوية مع بعض هذا غلط وإذا فشل العلاج ← تستبدل الدواء بدواء ثاني وليس تضيف (تفرق الاستبدال والاضافة) وإذا ما نفع الثاني ← تستبدله بثالث ورابع يظل هناك دواء واحد فقط لما تفشل كل الحلول في ان دواء واحد مش نافع ← يبقى في الحالة دي تلجأ لل **combination**
  ٣. وإذا حكتب دوائيين بنوصيك ما تكتب ال **valproic acid** مع ال **lamotrigine** لان الاتنين دول يعملوا Stevens-Johnson's syndrome اللي شفاها بالصورة
  ٤. إذا عايز أبطل الادوية السؤال اللي دائما المريض يسألنا حفظل طول عمري ماي بأدوية؟  
لا..... إذا ثبت ان انت بقى لك سنتين النوبة ما جت لك ممكن تبتدى توقف الادوية بالتدريج تبدأ تقلل جرعة الادوية على مدى شهرين عشان انت لو قطعت الدواء فجأة النوبة هترجع

## GUIDELINES

بسم الله الرحمن الرحيم

- Start antiepileptic drugs (AEDs) following a **second** epileptic seizure.
- Therapy should be **started with ONE drug** (monotherapy):
  - if failed, **SUBSTITUTE** with another drug.
  - if failed, use combination of 2 drugs.
- Combination of **valproic acid + lamotrigine** → **Stevens-Johnson's syndrome**
- Stopping of AEDs can be considered if seizure free for **> 2 years**, with AEDs being stopped over **2-3 months**.



## الوصايا للمرأة الحامل

- ◆ مبدئياً كذه نسبة التشوهات الخلقية لواحدة ست ما تأخذ دواء خالص وحامل ← ٢-١% يعني من كل ١٠٠ وحدة حامل ممكن واحدة منهن ابنا يتولد بتشوهات خلقية ... بس التشوهات الخلقية مش لازم تشوفها بعينك مش معني ان انا أقول لك تشوهات ان الطفل حيتولد من غير بدين او رجلين ممكن تبقى التشوهات موضوع ما بيان خالص ويعيش طول عمره وما حد يعرف
- ◆ الست الحامل اللي بتأخذ ادوية للصرع ← النسبة حترتفع الى ٣-٤% هو عمل doubling للنسبة بس مهني برضه قريبة ما رحناش بعيد يعني مثلا مش كانت ١% وارتفعت الى ٥٠% ..... لا..... احنا مارحناش بعيد



ويترتب على كذه النصيحة الذهبية ان كل الستات الحوامل اللي عندهم صرع لازم يمشوا على ادوية وما يبطلوه وهذا الرد القاطع على الست اللي حترسالك تقول لك يا دكتور انا حامل وعندي صرع هل امشي على دواء؟ الإجابة نعم لأنه الخطر من انك تطي الدواء اكثر بكثير من احتمالية ال **teratogenic effect**

✓ الست الحامل اللي حتمشي على دواء أيا كان نوعه ننصحها تأخذ ← **folic acid 5mg/day** لان انا شرحت لك بأول الكلام ان معظم الادوية بتاع ال epilepsy بتعمل "spina bifida" neural tube defect و بتعمل نقص في ال **folic acid**

✓ احسن دوائيين لل pregnancy هم ← **lamotrigine - levetiracetam** لم يثبت انهم يعملوا أي مشكلة اسوء واحد ممكن تديه للست الحامل هو ← ال **valproic acid**

لو الست ترضع وسالتك يا دكتور انا برضع ابني وماشيه على الدواء ده فانت من غير ما تشوف الدواء قل لها ما فيش أي مشكلة خالص حضرتك تأخذي أي دواء وترضعي لان كل ادوية الصرع ما تعمل أي مشكلة مع ال **lactation**

## AEDS IN PREGNANCY AND BREAST FEEDING

- Around **1-2%** of newborns born to non-epileptic mothers have congenital defects. This rises to **3-4%** if the mother takes antiepileptic medication.
- The risks of uncontrolled epilepsy during pregnancy generally outweigh the risks of medication to the fetus, **so her drug should be continued.**
- Pregnant should be advised to take **folic acid 5 mg/day** well before pregnancy to minimize the risk of neural tube defects.
- Best drugs in pregnancy: **lamotrigine - levetiracetam**
- Breast feeding is **acceptable** with nearly **ALL** anti-epileptic drugs