



Artery Academy

Done By Mariam Yacoub

Antiseizure Drugs

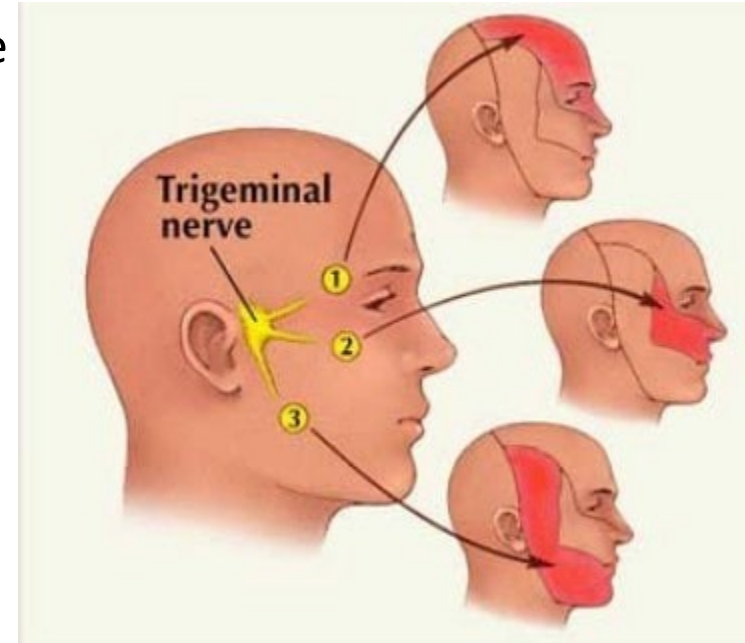
Pharmacology II

Dr. Heba Khader

البارت الأخير من الشابتز الحمد لله لأنه تعبت نفسي من منه ☒

Carbamazepine

- **Carbamazepine** was initially marketed for the treatment of trigeminal neuralgia but has proved useful for epilepsy as well (for both partial seizures and generalized tonic-clonic seizures).
- In addition, carbamazepine is a mood stabilizer used to treat bipolar disorder.
- **Carbamazepine** is available only in oral form.
- Carbamazepine *exacerbate* certain seizure types in idiopathic generalized epilepsies, including *myoclonic and absence seizures*, and are generally avoided in patients with such a diagnosis.



ال Carbamazepine كل الشعب الأردني مدمن عليه مبدئيًا باسمه التجاري carbatol صارله قرن ونص مقطوع 😊، المهم بلا طولة سيرة بنستخدمه بعلاج trigeminal neuralgia وهو الم العصب الثلاثي "اكبسوا عالمريع تحت عشان ياخدكم ع موقع بحكي عن المرض هاد للي بحب يتنور يعني"، المهم مهم جدًا في علاج نوبات الصرع بالذات النوعين : partial seizures, generalized Tonic : clonic seizures.

المهم يجماعة بحكيلنا إنه كمان بقدر أستخدمه بحالة ثنائي القطب bipolar disorder ولو إنكم دارسين فعلاً ف رح تتذكروا إنه استخدمنا لهاد المرض كمان شو ؟ Clonazepam

طبعًا ما بلاقي dosage form إله غير Oral بعدين بنحكي ليش

المهم هسا ال Carbamazepine زي ما إله فوائد على أنواع معينة من ال seizures ، إله كمان أضرار على أنواع تانية من ال seizures تتخلوا ؟ يعني مثلاً لو أعطيته بحالة ال idiopathic generalized epilepsy بما فيها ال myoclonic and absence seizures رح تزيد الحالة بدل ما نعالجها



Carbamazepine

- **Carbamazepine induces** formation of liver drug-metabolizing enzymes that **increase metabolism of the drug itself and may increase the clearance of many other drugs.**
 - The drug has a notable ability to induce its own metabolism, often causing serum concentrations to fall after a few weeks of treatment. Typically, the **half-life of 36 hours** observed in subjects after an initial single dose decreases to **as little as 8–12 hours** in subjects receiving continuous therapy.
 - Considerable dosage adjustments are thus to be expected during the first weeks of therapy.
- Carbamazepine metabolism can be **inhibited** by other drugs (eg, valproic acid).
- A related drug, **oxcarbazepine**, is less likely to be involved in drug interactions.

ال **Carbamazepine** بحفّز إنزيمات ال **liver** ف بالتالي بزيد الميتابوليزم لنفسه ووقتها ح يتخلص الجسم من مجموعة أدوية أسرع يعني **clearance** أعلى
بنلاحظ إنه ال **Carbamazepine** عنده قدرة إنه يعمل ميتابوليزم لنفسه ف بالتالي ح نلاحظ إنه تركيزه بعد أسابيع قليلة من العلاج قليل جدًا
بمعنى إنه لو أعطيت الدواء هاد **Carbamazepine** لأول مرة للمريض رح تكون ال **half life** إله بحدود ٣٦ ساعة يعني ممكن ياخده المريض مثلاً مرة كل يوم ونص تقريبًا

بينما بعد فترة قليلة من أخذه للدوا ح نلاحظ إنه قلت ال **half life** إله ل ٨-١٢ ساعة يعني وقتها المريض ح ياخده مرتين في اليوم أو ثلاث مرات في اليوم لأنه الدوا عم يعمل ميتابوليزم لنفسه ف قل تركيزه بال **serum** واضطرينا نزيد ال **dose**

طيب كيف ممكن أحل هاي المشكلة وأمنع إنه الدوا يعمل ميتابوليزم لنفسه ؟ بعطيه مع أدوية تانية مثل ال **Valproic acid**

ختامًا بأنه في دوا اسمه **oxcarbazepine** إله نفس خصائص ال **Carbamazepine** لكن هو أقل **interaction** مع أدوية تانية بس المشكلة إنه سعره غالي 😞



هاد بتركيبه ال oxcarbazepine لجردانة

سعره بيلك 8,65

هاد بديل ال tegretol الموجودة
صورته فوق بتركيبه ال
Carbamazepine بس هاد لدار الدوا
وال tegretol لجردانة

سعره دينارين !
متخيلين الفرق



البحث داخل الصورة

Carbamazepine

- **Adverse effects:**

- The most common dose-related adverse effects of carbamazepine are **diplopia** and **ataxia**.
 - The diplopia often occurs first and may last less than an hour during a particular time of day.
 - Rearrangement of the divided daily dose can often remedy this complaint.
- **Hyponatremia** may be noted in some patients, especially the elderly, and could indicate a need for change of therapy.
- A characteristic **rash** may develop early in therapy but may not require a change in treatment.



أهم side effects حنلاحظها عالمريض إلي بياخد Carbamazepine إنه بعاني من:

■ أول شي Diplopia يعني double vision وال ataxia حكيناها سابقًا إنه هي نقص بال coordination of muscle بس الأولى بتصير قبل ال ataxia وبتستمر لفترة لا تقل عن ساعة خلال اليوم ، وممكن نحل هاي المشكلة عن طريق إنه نقسم جرعته اليومية من الدواء.

■ كمان من الأعراض إلي حنلاحظها عليه هو Hyponatremia وهاد إشي خطير لدرجة إنه إذا شفته عالمريض مبالا اشارة لازم أغيرله العلاج

■ كمان ممكن نلاحظ عنده rash طفح جلدي بالذات ببداية العلاج بس إذا صارت اتس او كك يعني ما حنضطر نغيرله العلاج عادي

Gabapentin & pregabalin

- Gabapentin and pregabalin are effective in the treatment of **focal seizures**.
 - there is no evidence that they are efficacious in generalized epilepsies.
- Gabapentinoids are frequently used in the treatment of **neuropathic pain** conditions, including **postherpetic neuralgia** and **painful diabetic neuropathy**, and in the treatment of **anxiety disorders** and **restless leg syndrome**.
- Pregabalin is also approved for the treatment of **fibromyalgia**.

Postherpetic neuralgia is a complication of shingles, which is caused by the chickenpox (herpes zoster) virus. Postherpetic neuralgia affects nerve fibers and skin, causing burning pain that lasts long after the rash and blisters of shingles disappear.



أول شي **Gabapentin** عادي ممكن وصفة طبية عادية وأحياناً بنقدر نعطيه بدون وصفة بس ما في داعي نحتط حالنا بهيك موقف 🤖

بينما ال **lyrica** مصيبة وقصته قصة صراحة ، لازم وصفة حمرا مش أي وصفة طبعا ، ومسموح لكل صيدلية عدد معين منه بس شهرين ، وللازم الوصفة تضل بالصيدلية بدفتر خاص لهاي الوصفات ، وحتى وقت ينطلب بس من المندوب ينطلب وبورقة رسمية فيها اسم المسؤول وتوقيعه وختم الصيدلية ومليون قصة

نيجي للأدوية المهمة في هاي المجموعة وإلي حرفيًا ح تسمعوا عنها كثير
ال Gabapentin المعروف بال Gabatrex ، وال pregabalin المعروف ب lyrica
بنستخدمهم لعلاج focal seizures يعني لل partial seizures وما في أي دليل واضح بدل
على فعاليتها في حالة ال generalized epilepsy!
هاد ال Gabapentin يُعتبر من چروب ال Gabapentinoids إلي بستخدمها في حالات :
■ الم الأعصاب neuropathic pain بما فيها post therapeutic neuralgia وكمان
painful diabetic neuropathy وكمان بعلاج ال anxiety disorder
بينما ال pregabalin بنستخدمه بعلاج ال fibromyalgia

شو ال post therapeutic neuralgia ؟ هو عبارة عن مضاعفات ناتجة من ال
shingles إلي بسببها فيروس اسمه herpes zoster
بإثر على الأعصاب والبشرة
أول شي نتيجة ال shingles ح يطلع عالمريض rash طفح وبثور blisters وبعدها
بصير مضاعفات معه وبصيبه ال posttherapeutic neuralgia وبعمل burning pain !

Fibromyalgia

Common Symptoms



fatigue



brain fog



depression



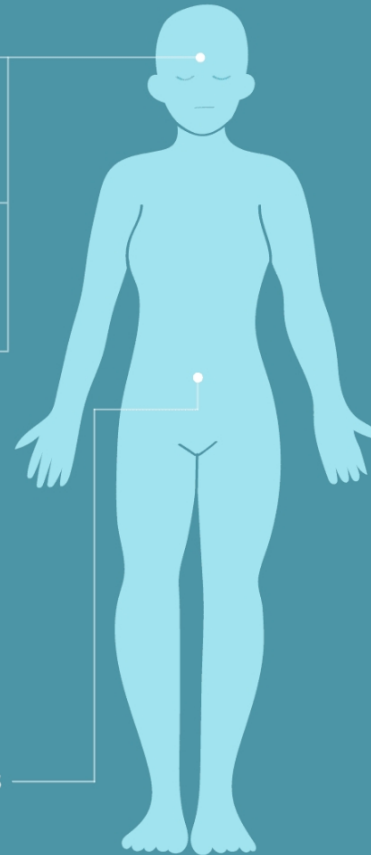
chronic
widespread
pain



muscle and
joint issues



digestive issues



أعراض ال
Fibromyalgia إلي
بعالجها lyrica مش
حفظ



Gabapentin & pregabalin

- **Adverse effects:**
- Gabapentin and pregabalin are generally well tolerated. The most common adverse effects are somnolence, dizziness, ataxia, headache, and tremor.
نعاس
 - These adverse effects are most troublesome at initiation of therapy and often resolve with continued dosing. أكثر شي هاي الأعراض بنلاحظها بداية العلاج
- Both gabapentinoids can cause weight gain and peripheral edema.

معلومة سريعة : تركيبة ال gabapentin هو Gabatrex
زمان ما كان لازم وصفة إله ، يعني عادي زي أي دوا ثاني
بتقدر تصرفه، بس لأنه البشرر أساءت استخدامه كثير
لهيك صار مقيد بوصفة طبية



<https://youtu.be/6Rubiq5lhbg>

انسخوا اللينك وروحوا عاليوتيوب مباشرة
الفيديو هاد جدًا مهم
ولازم كل حدا بوقف بصيدلية يكون عارف شو يعني أدوية
مقيدة وشو يعني أدوية مرصدة !



أو اكبسوا عالمربع

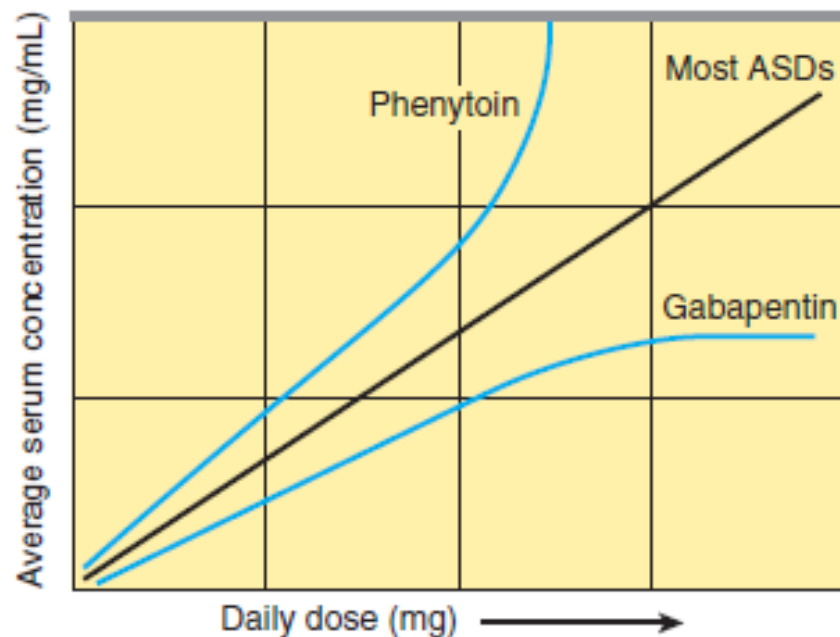


FIGURE 24-4 Relationship between dose and exposure for antiseizure drugs (ASDs). Most antiseizure drugs follow linear (first-order) kinetics, in which a constant fraction per unit time of the drug is eliminated (elimination is proportional to drug concentration). In the case of phenytoin, as the dose increases, there is saturation of metabolism and a shift from first-order to zero-order kinetics, in which a constant quantity per unit time is metabolized. A small increase in dose can result in a large increase in concentration. Orally administered gabapentin also exhibits zero-order kinetics, but in contrast to phenytoin where metabolism can be saturated, in the case of gabapentin, gut absorption, which is mediated by the large neutral amino acid system L transporter, is susceptible to saturation. The bioavailability of gabapentin falls at high doses as the transporter is saturated so that increases in blood levels do not keep pace with increases in dose.

Valproic acid & sodium valproate

- Valproic acid is available as a free acid.
- Divalproex sodium is a combination of sodium valproate and valproic acid that is converted to valproate when it reaches the gastrointestinal tract. It was developed to improve GI tolerance of valproic acid.
- Valproate is a first-line **broad-spectrum antiseizure drug** that is thought to offer protection against many seizure types.
- **Valproate** is very effective against **absence seizures** and is often preferred to **ethosuximide** when the patient has **concomitant generalized tonic-clonic attacks**.
- In addition, it is used as a mood stabilizer in **bipolar disorder** and as **prophylactic treatment for migraine**.
- Intravenous formulations can be used to treat status epilepticus.

عنا هسا ال Valproic acid و sodium valproate وهو الملح تبعه ليبيه ؟ لانه بكون اقل

side effects من وقت يكون free acid لحاله

ميزة مهمة جدًا فيه إنه يشتغل broad spectrum antiseizure ف بالتالي رح يحمي من
أي نوع من أنواع ال seizures

آخر ثلاث نقاط بحكي كل واحد واستخدامه حط هايلايت

Valproic acid & sodium valproate

- Valproate **inhibits** drug-metabolising enzymes.
- Valproate is bound to albumin (greater than 90%), which can cause significant interactions with other highly protein-bound drugs.

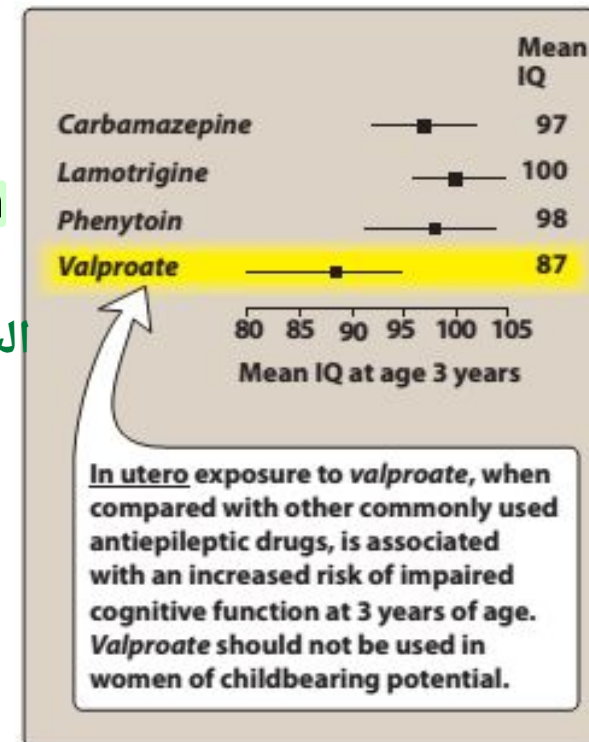
- **Adverse effects:**

- The most common dose-related adverse effects of valproate are **nausea, vomiting**, and other **gastrointestinal complaints** such as **abdominal pain** and **heartburn** (can be decreased if it is given after meals).

السبب إلي بخلينا نعطيه بعد الأكل :

- **Rare hepatic toxicity** (hepatic enzymes should be monitored frequently)

- **Teratogenicity** ممنوع للحوامل



من مشاكله إنه يعمل inhibition drug metabolizing enzymes
لهيك حكيما بنعطيه مع ال Carbamazepine
كمان عنده قدرة عالية إنه يرتبط مع ال albumin ف بالتالي رح يكون
في بينه وبين كثير أدوية تانية interaction ! مثل ال phenytoin
بخصوص ال adverse effects لطيفيين جدا لهيك حط عليهم
هايلايتر

Strategies in selecting antiseizure drugs

- **Diagnosis of** a specific seizure type is important for prescribing the most appropriate antiseizure drug (or combination of drugs).
- Drug choice is usually made on the basis of:
 - Established efficacy in the specific seizure state that has been diagnosed.
 - The prior responsiveness of the patient.
 - The anticipated toxicity of the drug.
- Treatment may involve **combinations of drugs**, following the principle of adding known effective agents if the preceding drugs are not sufficient.

بعد ما خلصنا هاي الأدوية ، ح نحكي عن أسس اختيارنا لهاي الأدوية 
في عبارة بتحكي إنه معرفة السبب تلتين العلاج ، أو إذا عُرف السبب بطل
العجب 

ف لهيك تشخيص المرض أهم خطوة بالعلاج وكثير مهم تحديد نوع ال
seizures هون لأنه مش كل الأدوية بتشتغل على كل ال seizures
ف بكون اختيار الدوا :

النقطة الأولى معناها إنه مثلاً تجربة معينة سابقة أو دراسة أو غيره أثبتت إنه
هاد الدوا ح يكون فعال بعلاج هاي النوبة ، يعني ممكن نعتبرها " حسب الخبرة "
النقطة الثانية: هل المريض جرّب الدوا سابقاً واستفاد عليه ؟ " تجربة المريض "
النقطة الثالثة شو ال anticipated Toxicity يعني السمية المتوقعة من هاد
الدوا

وممكن العلاج يكون combination بين أكثر من تركيبة في حال إنه ما استفاد
على دوا لحاله

Clinical Uses of Antiseizure Drugs

A. Generalized Tonic-Clonic Seizures

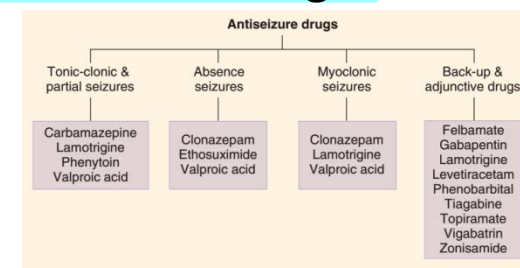
- **Valproic acid, carbamazepine, and phenytoin** are the drugs of choice for generalized tonic-clonic (grand mal) seizures.
- **Phenobarbital** (or primidone) is now considered to be an alternative agent in adults but continues to be a primary drug in **infants**.

B. Partial Seizures

- The drugs of first choice are **carbamazepine (or oxcarbazepine) or lamotrigine or phenytoin**.

C. Absence Seizures

- **Ethosuximide or valproic acid** are the preferred drugs because they cause minimal sedation.
- **Clonazepam** is effective as an alternative drug but has the disadvantages of causing sedation and tolerance.



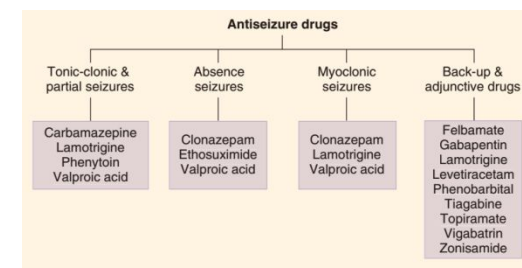
Clinical Uses of Antiseizure Drugs

D. Myoclonic Seizure

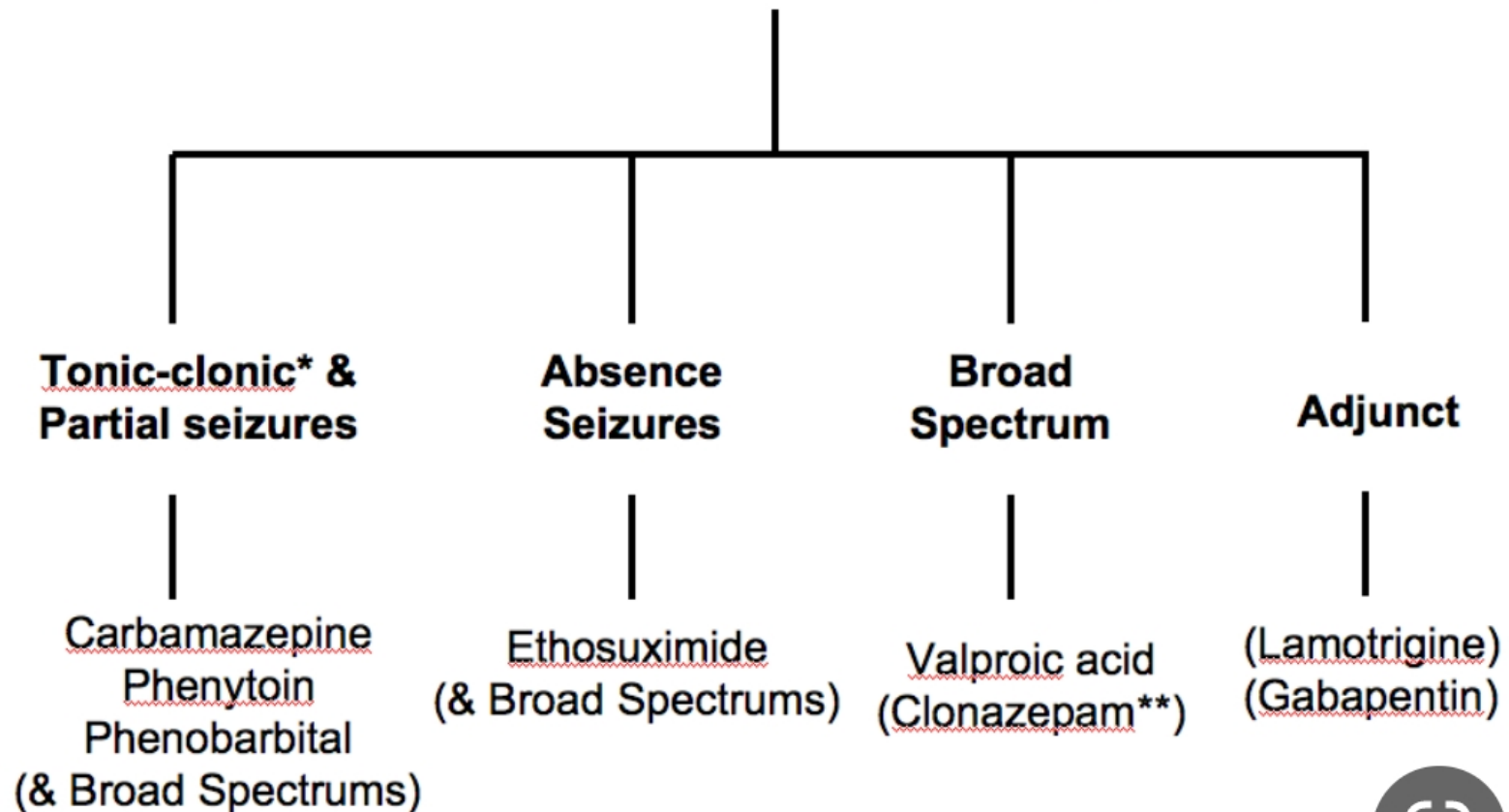
- Myoclonic seizure syndromes are usually treated with **valproic acid**.
- **Lamotrigine** is approved for adjunctive use, but is commonly used as monotherapy.
- **Clonazepam** can be effective, but the high doses required cause drowsiness.

E. Status Epilepticus

- Intravenous **diazepam** or **lorazepam** is usually effective in terminating attacks and providing short-term control.
- For prolonged therapy, intravenous **phenytoin** has often been used because it is highly effective and less sedating than benzodiazepines or barbiturates. However, phenytoin may cause cardiotoxicity (perhaps because of its solvent propylene glycol), and **fosphenytoin** (water soluble) is a safer parenteral agent.
- **Phenobarbital** has also been used in status epilepticus, especially in children.



Antiseizure Drugs



* **Lorazepam** or **Diazepam**: i.v. for Rx tonic-clonic status epilepticus

** Clonazepam is an alternative drug due to undesirable sedation & tolerance



Withdrawal

- Antiseizure drugs may not need to be taken indefinitely. Children who are seizure free for periods longer than 2–4 years while on antiseizure medications will remain so when medications are withdrawn in 70% of cases.
- Drugs are generally withdrawn slowly over a 1- to 3-month period or longer. Abrupt cessation may be associated with return of seizures and even a risk of status epilepticus.
- In general, withdrawal from anti-absence drugs is more easily accomplished than withdrawal from drugs used in partial or generalized tonic-clonic seizure states.

مش شرط اخذ هاي الأدوية يستمر مدى الحياة ، الأطفال إلّي عندهم النوبات بضل عندهم فترة أكثر من ٢-٤ سنوات
لازم توقف الأدوية هاي يكون تدريجي لأنه ممكن تعمل عنده **status epilepticus**
بس أدوية ال **anti absence drug** بقدرها يوقفوها تدريجي

Questions??

يا رب لأ 😓

