II. أمراض النُّوَب
الأدوية المستخدَمة في علاج الصرع

Seizure Diseases
Drugs used in Epilepsy

مَنْ عَاشَ صِفْرًا مِنَ الأَخْلَاقِ والأَدَبِ

يَحيَا فَقِيرًا.. وَلَو يَمْشِي على الذَّهَبِ

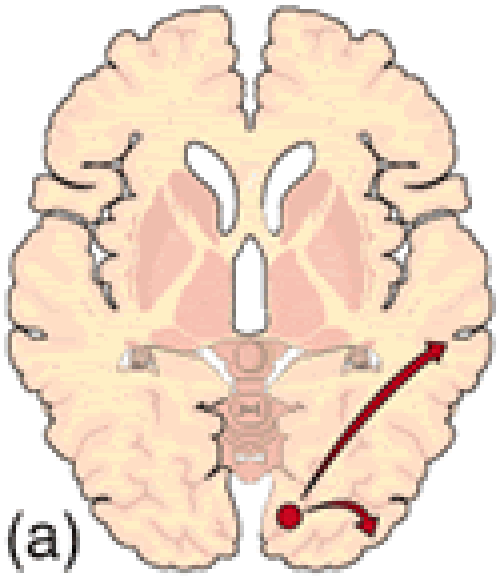
مَا قِيْمَةُ المرْءِ إلَّا طِيبُ جَوْهَرِهِ

لا مَا حَوَاهُ مِنَ الأَمْوَالِ و الحَسَبِ

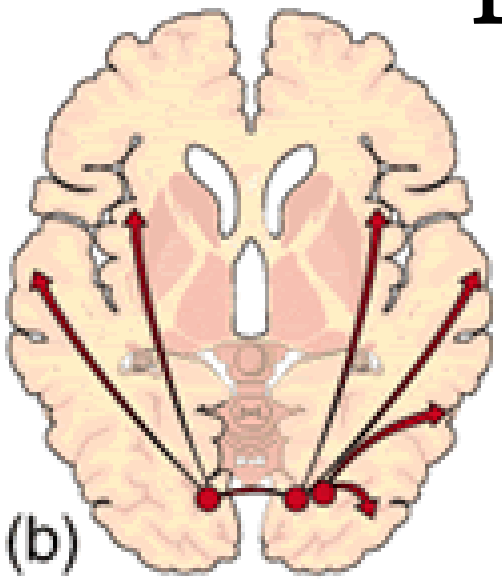
جهاد جحا
دوحة الأدب والشعر

الصرع Epilepsy

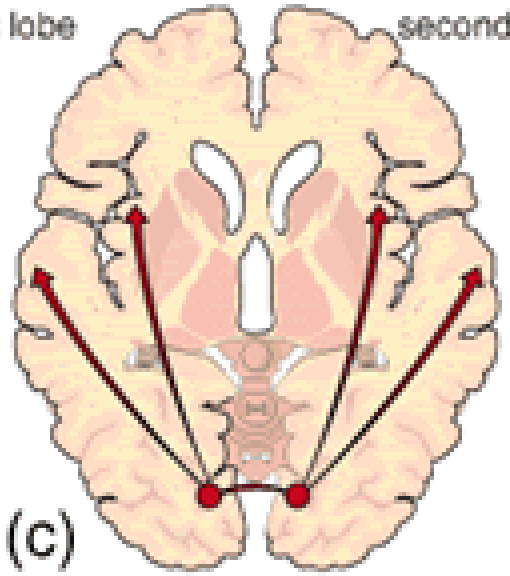
الصرع هو اضطراب مزمن يصيب الدماغ. ويتميز بنوبات متكررة، وجيزة من الحركة اللاإرادية التي قد تخص جزءاً من الجسم (جزئية) أو الجسم كله (عامة) وتنجم هذه النوبات عن فرط الشحنات الكهربائية التي تطلقها مجموعة من خلايا الدماغ. وقد تنطلق هذه الشحنات من أجزاء مختلفة من الدماغ.



Partial seizure
in the temporal lobe



Partial seizure with
secondary generalisation



Primarily
generalised

- تُصنَّف النوبات أو النُّوب الصرعية بحسب تظاهراتها السريرية في:
  - ✓ النوبات الجزئية أو البؤرية Partial or Focal Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ بشكل بؤري في جزء من الخلايا فقط ويتركّز فيها.
  - ✓ النوبات المعمَّمة الثانوية Secondary Generalized Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ بشكل بؤري ثم ينتشر ويصبح معمماً لاحقاً.
  - ✓النوبات المعمَّمة الأولية Primary Generalized Seizures: عندما يبدأ الإنفراغ في كل الخلايا ويشمل نصفي الكرة المخية.
- مرحلة الأَوْرَة Aura: تحدث خلال إنتشار التفريغ وهي تحذير واعٍ من انتشار النوبة وعلى الرغم من كون أعراضها تميز المريض بعينه إلا أنها تختلف من مريض لآخر مثل الشعور بالخوف والإرتباك، إضطرابات في الذاكرة أو في اللغة، إحساسات متغيرة وهلوسات سمعية.

What is an aura?

Aura is the term used to describe symptoms that may occur before a seizure.

An aura may include:

Visual changes. Examples include:
Bright lights.
Zigzag lines.
Slowly spreading spots.
Distortions in the size or shape of objects.
Blind or dark spots in the field of vision.
Hearing voices or sounds (auditory hallucinations).
Strange smells (olfactory hallucinations).
Feelings of numbness or tingling on one side of your face or body.
Feeling separated from your body.
Anxiety or fear.
Nausea.

www.facebook.com/Everything-purple-for-Epilepsy

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 الإنفراغ الكهربائي الشاذ في الدماغ (مثلاً: القشرة الحركيّة ← حركات متكررة لا إرادية، القشرة البصريّة ← 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 مسبوقة نموذجياً بمرحلة الأَوْرَة 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 (تقلُّص مستمر للعضلات Tonic متبوعاً بحركات إيقاعية Clonic في كل الأطراف). وتُسبَق بمرحلة الأَوْرَة Aura.

- ويمكن تقسيم النوبات المعمَّمة الأولية بحسب أعراضها إلى:

– **نوبات الغَيْبة أو الصَرع الصغير Absence Seizures (Petit mal):** فقدان وعي مفاجئ وقصير جداً حيث يبدأ بشرود ثم رفرفة الجفون 2-3 مرات. لا تُسبق بمرحلة الأَوْرَة Aura.

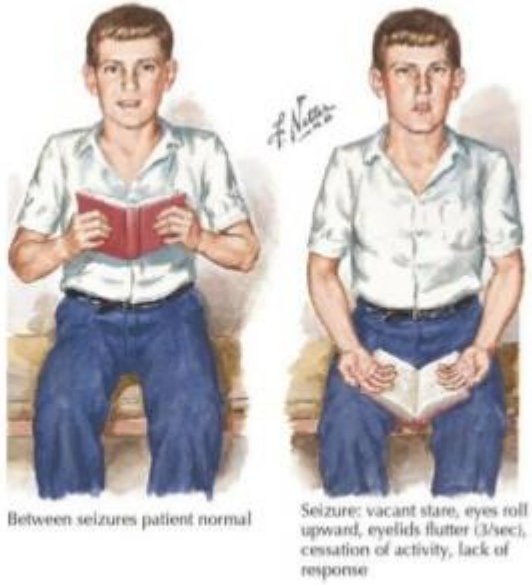
– **نوبات الرَّمَع العضلي Myoclonic Seizures**: تتألف من تقلصات عضلية قصيرة الأمد (ثانية أو أقل) يمكن أن تتكرّر لعدّة دقائق وغالباً ما تحدث بعد الإستيقاظ.

– **نوبات توتّرية ـ رَمَعيّة أو الصَرع الكبير Tonic-Clonic (Grand-mal) Seizures**: تبدأ فجأة بفقدان الوعي وسقوط المريض أرضاً، يمكن أن يصرخ ويحدث تقلص مستمر وشديد للعضلات (الطور التوتّري Tonic) متبوعاً بحركات إيقاعية في كل الأطراف مسبّبةً إختلاجات (الطور الرَمَعي Clonic) وفي النهاية يصحو المريض.

Myoclonic Seizure

- Non-rhythmic jerks resulting from involuntary muscle twitching that normally target the upper extremities, and after an episode, patients may describe the perceived sensation as momentary electrical shocks.

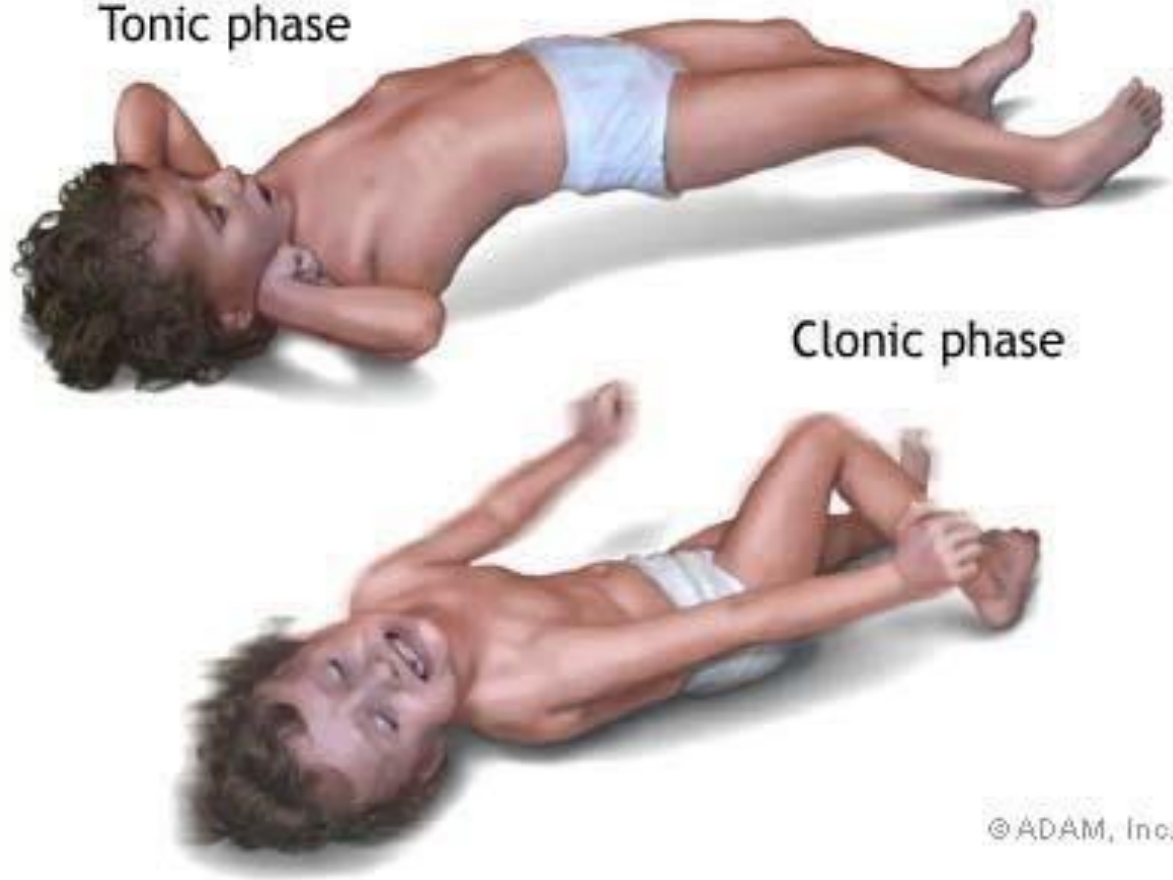
Absence Seizures (Petit Mal)



Between seizures patient normal

Seizure: vacant stare, eyes roll upward, eyelids flutter (3/sec), cessation of activity, lack of response

Sudden & brief cessation in activity with rapid return

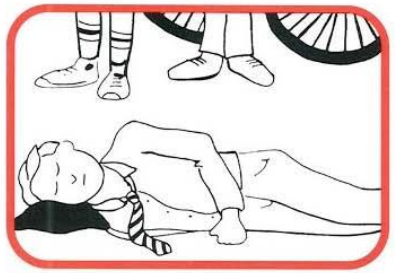


First Aid for Seizures

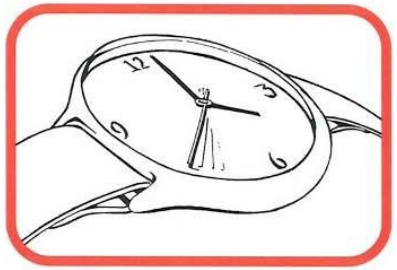
(Convulsions, generalized tonic-clonic, grand mal)

Cushion head, remove glasses

Loosen tight clothing

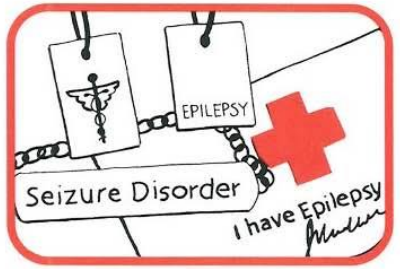


Turn on side



Time the seizure with a watch

Don't put anything in mouth

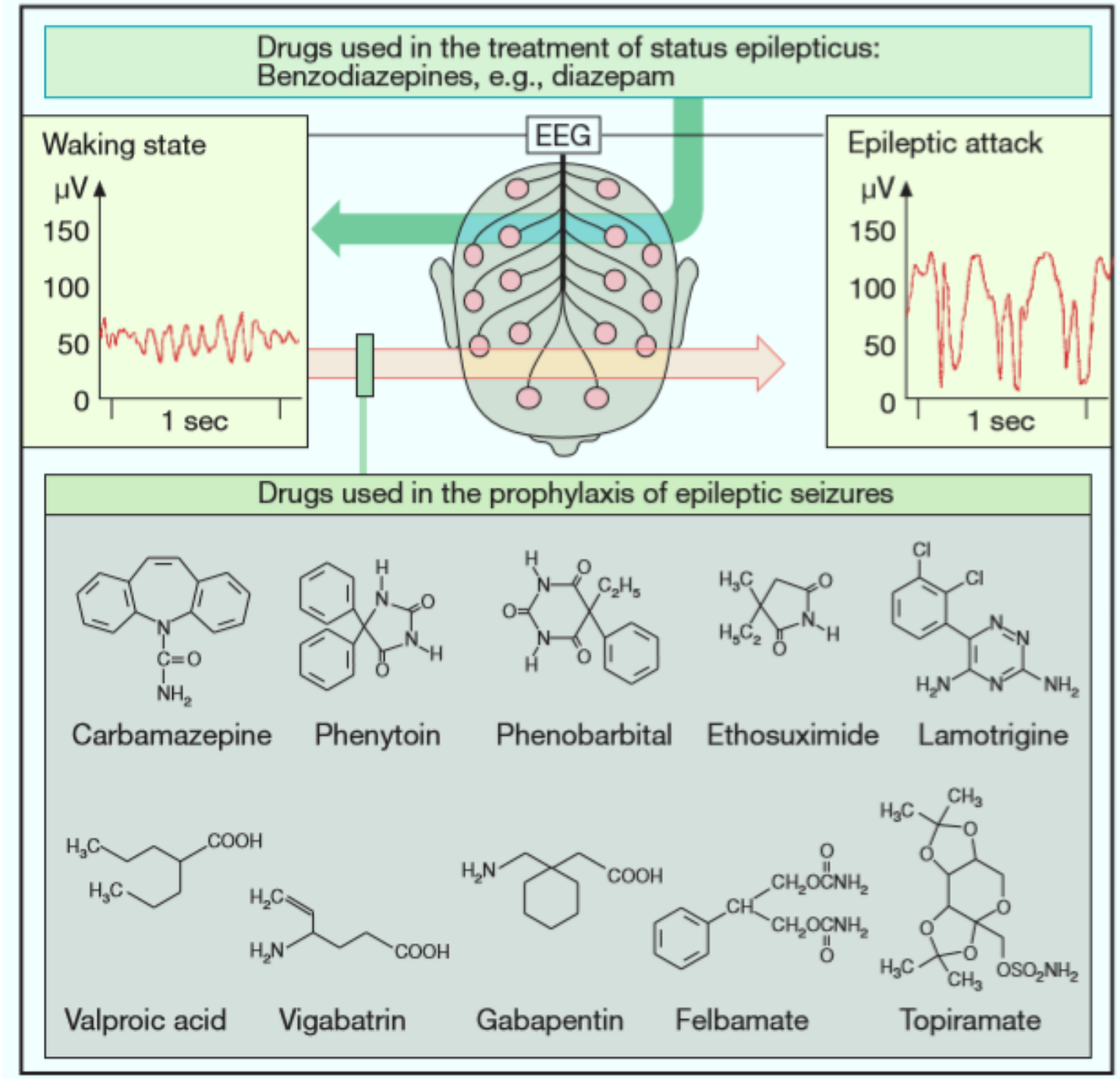


Look for I.D.

Don't hold down

As seizure ends...

...offer help



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

الآليات المؤدية إلى حدوث نوبات الصرع

- توجد الدارات المعقّدة في الدماغ في حالة توازن بين عوامل محفِّزة (الغلوتامات مثلاً) ومثبِّطة (GABA مثلاً) والتغير في آليات التحكم هذه يمكن أن يؤدي إلى خلل وظيفي كبير.
- في CNS، لدينا مكوّنان هامّان في التنظيم الدقيق للإشارات العصبونية تعمل أيضاً على منع الإطلاق المتزامن والمتكرر للإشارات الذي يميز النوبة. وهذان المكوّنان 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 حدّها للتأثيرات الناتجة عن كمون عمل معين على منطقة محدّدة من الدماغ. بحيث أن العصبون المطلِق للإشارة يفعِّل مباشرةً العصبونات المجاورة بالإضافة إلى العصبونات البَينيّة التي تنقل بدورها إشارات مثبّطة (GABA) إلى العصبونات المحيطة. يؤدي هذا التضخيم الموضعي للإشارة وتثبيط الخلايا المحيطة إلى ما يُسمى بالتثبيط 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 التثبيط المحيط فقد وُجد بأن انخفاض التثبيط المتواسَط بالـGABA هو عامل أساسي مساعِد 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 التثبيط على مستويين: المستوى الخلوي (نزع تفعيل قنوات NA^+ مثلاً) وعلى مستوى الشبكات العصبية (التثبيط المتواسَط بالـGABA مثلاً) ← تصنف الأدوية المضادة للصرع AEDs في 4 مجموعات أساسية:

a. الأدويـة المعـزِّزة للتثبـيط المتواسَـط بقنـوات Na^+ (Enhancers of Na^+ Channel-Mediated Inhibition)
b. الأدوية المثبِّطة لقنوات Ca^{2+} (Inhibitors of Ca^{2+} Channels) وخاصّةً من النمط T.
c. الأدوية المعزِّزة للتثبيط المتواسَط بالـGABA (Enhancers of GABA-Mediated Inhibition)
d. الأدوية المثبِّطة لمستقبِلات الغلوتامات (Inhibitors of Glutamate Receptors)

- ملاحظة: تستعمل معظم الأعصاب **المنشِّطة الغلوتامات** Glutamate كوسيط عصبي، في حين تستعمل الأعصاب **المثبِّطة** الوسيط العصبي **GABA**.
- تتألف مستقبلات الغلوتامات من 3 أنماط من المستقبلات المرتبطة بالقنوات الشاردية وتصنف بحسب الشاد الذي يرتبط بها إلى مستقبِلات للـ:
  - NMDA (N-methyl-D-aspartate)
  - AMPA (**a**mino-3-hydroxy-5-**m**ethylisoxazole-4-**p**ropionic **a**cid)
  - KA (Kainic acid)

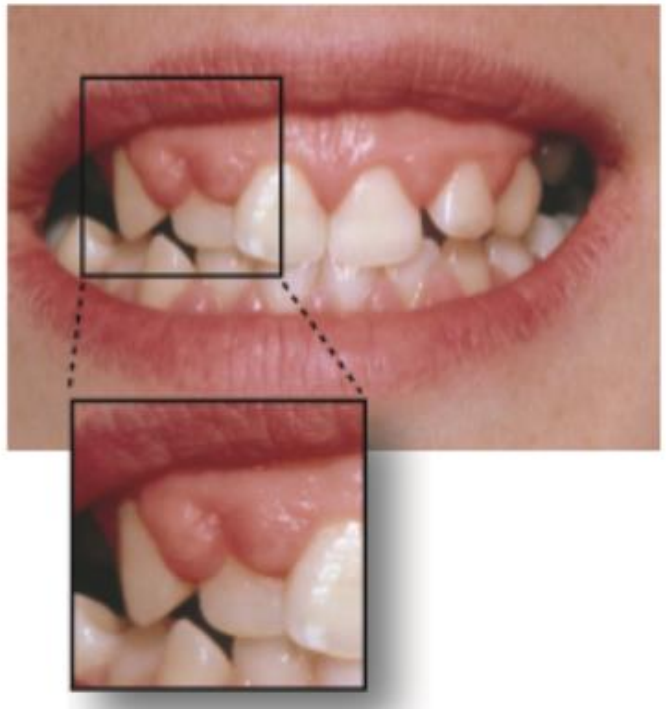
مبادئ أساسية في علاج الصرع

- 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.
- يُستَهلّ 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*** (كاربامازِبين) 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 الخَيارات (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 المعزِّزة للتثبيط المتواسَط بقنوات Na^+

Enhancers of Na^+ Channel-Mediated Inhibition

- آلية التأثير: تزيد هذه الزمرة من الأدوية التثبيط على المستوى الخلوي بالتأثير المباشَر على قنوات Na^+، حيث أن إزالة تفعيل قنوات Na^+ (الناتجة 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 المعمَّمة الثانوية والنوبات الجزئية.
- أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة: ***Phenytoin*** (فِنيتوئين)، ***Lamotrigine*** (لاموتريجين)، ***Carabamazepine*** (كاربامازِبين)، ***Valproic Acid (VPA)*** (فالبرويك أسيد).



1) Fosphynitoin & Phynitoin

في حالات **الصرع الجزئي والعام من نوع التشنج الرمعي المقوي**

يعطى فينيتوين عن طريق الفم كدواء وقائي وحقنا وريديا في حالات النوبة.

يعطى فوسفينيتوين حقناً عضلياً ووريدياً

التأثيرات الجانبية:

تشوش في الرؤية، تركين، ترنح، فرط تصنع لثوي، هشاشة عظام، فقر الدم، تنشيط الخمائر الصفائرية الكبدية، بالإضافة إلى **<u>التشوهات الجنينية</u>**

2) Carbamazepine

يعطى فمويا، يستخدم لعلاج **الصرع الجزئي والعام من نوع التشنج الرمعي المقوي**

التأثيرات الجانبية:

طفح جلدي، الشعور بالتعب ، زيادة الوزن ، **<u>تشوهات جنينية</u>**، ونقص في صوديوم الدم خصوصيا عند المريض الكهل مما يستدعي تغيير الدواء

3) Lamotrigine

يستخدم مع غيره من الأدوية المضادة للصرع لمعالجة نوبات الصرع المستعصية **الجزئي والعام بمافيها الصرع الصغير**(في المرتبة الثالثة بعد valproic acid & ethosuximide)والتي لم يكن في الإمكان السيطرةعليها باستعمال الأدوية المضادة للصرع

التأثيرات الجانبية

طفح جلدي يستوجب وقف المعالج. تركين، عدم تنسيق في الحركات الإرادية، سمية كبدية، لايؤثر على الوزن

Valproic acid (4

١-حجب قنوات الكالسيوم من النمط T، ٢- تنشيط قنوات البوتاسيوم، ٣- تثبيط خميرة الغابا ترانس أميناز.

يعطى فمويا

الخيار الأول في **نوبات الصرع المعممة** وكبديل عن فينيتوين وكاربامازيبين في الصرع الجزئي

التأثيرات الجانبية:

غثيان، إقياء، زيادة الوزن، **مشوه للجنين**

✓ 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 الإعطاء المتزامن لجرعة عالية من *Folate* إلى منع العيوب التطورية في الأنبوب العصبي للجنين.

حاصِرات قنوات Ca^{2+}

Inhibitors of Ca^{2+} Channels

- تُقسم حاصِرات قنوات الكالسيوم المستخدمة في علاج الصرع إلى قسمين:

✓ مثبطات قنوات Ca^{2+} من النمط T (T-Type Ca^{2+} Channels): تُستخدم بشكلٍ 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

- 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*** (غابابِنتين): مشابه بنيوي لـGABA 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 المعزِّزة للتثبيط المتواسَط 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 التبديل فيما (not Interchangeable) بسبب تنوع واختلاف مستقبِلات $GABA_A$ في الدماغ.
- أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة: ***Barbiturates*** (الباربيتورات) و ***Benzodiazepines*** (البنزوديازِبينات).
- على الرغم من أن كل من الباربيتورات والبنزوديازِبينات تزيد من تدفق شوارد Cl^- عبر قنوات $GABA_A$ إلّا أن البنزوديازِبينات نوعية التأثير على نمط فرعي معيّن من هذه المستقبِلات في حين أن الباربيتورات تؤثر عليها كلها.

- ***Benzodiazepines*** (البنزوديازبينات): 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 البزوديازِبينات المستخدَمة في هذا المجال: ***Diazepam*** (ديازِبام)، ***Lorazepam*** (لورازِبام)، ***Midazolam*** (ميدازولام)، ***Clonazepam*** (كلونازِبام).

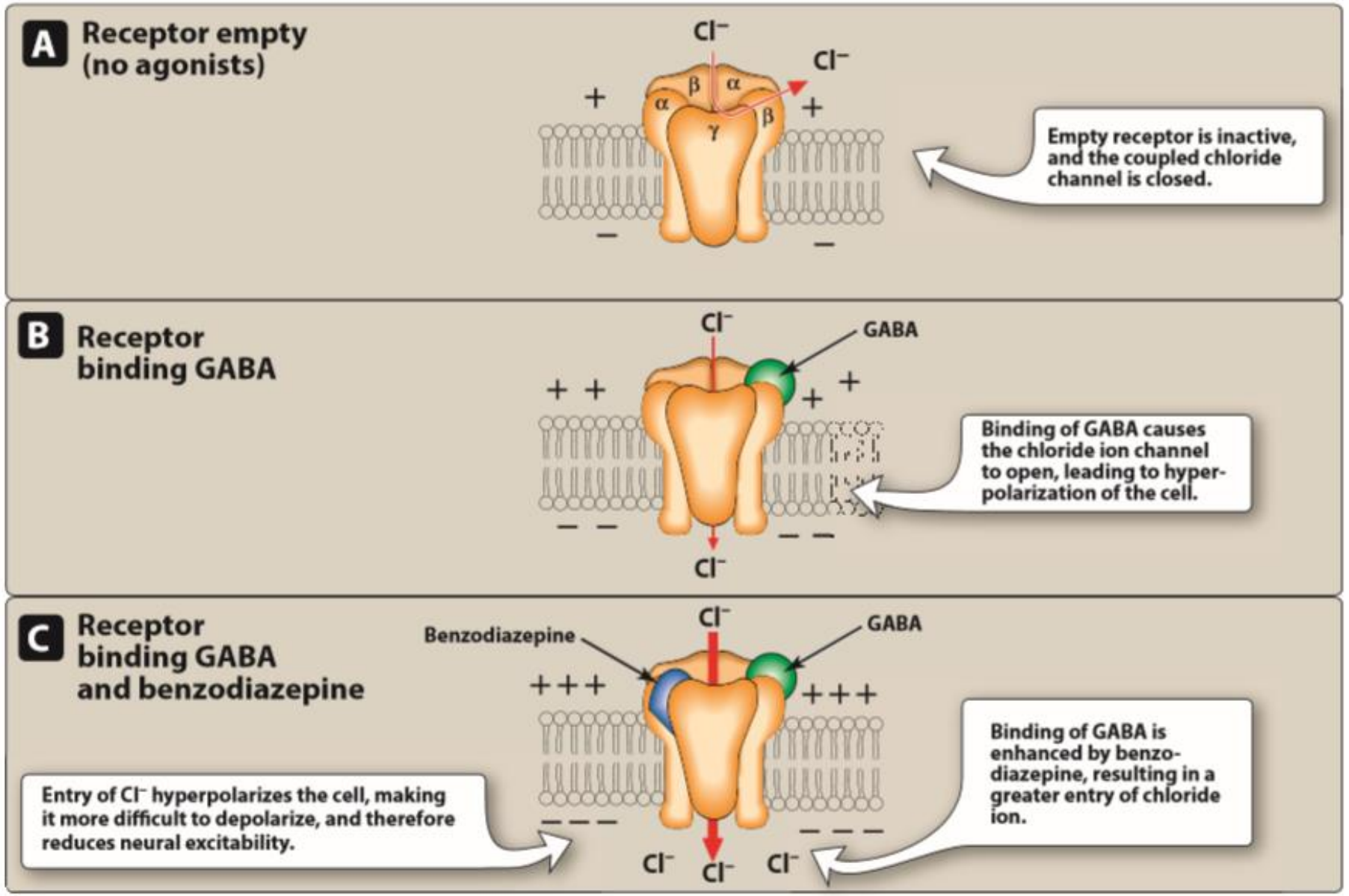
✓ يُستعمَل *Diazepam* (Valium) حقناً وريدياً في إسعاف الحالة الصرعية لإيقاف النوبة.

آلية عمل GABA و البنزوديازيبين

يكون المستقبل غير فعال عند عدم ارتباط الغابا وقنوات الكلور مغلقة

ارتباط الغابا بمستقبله يسبب فتح قنوات الكلور محدثاً فرط استقطاب في الخلية

ارتباط البنزوديازيبين بالمستقبل يحفز ارتباط الغابا بمستقبله مما يؤدي إلى دخول كميات أكبر من الكلور محدثاً فرط استقطاب في الخلية



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

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

مثبِّطات مستقبِلات الغلوتامات Inhibitors of Glutamate Receptors

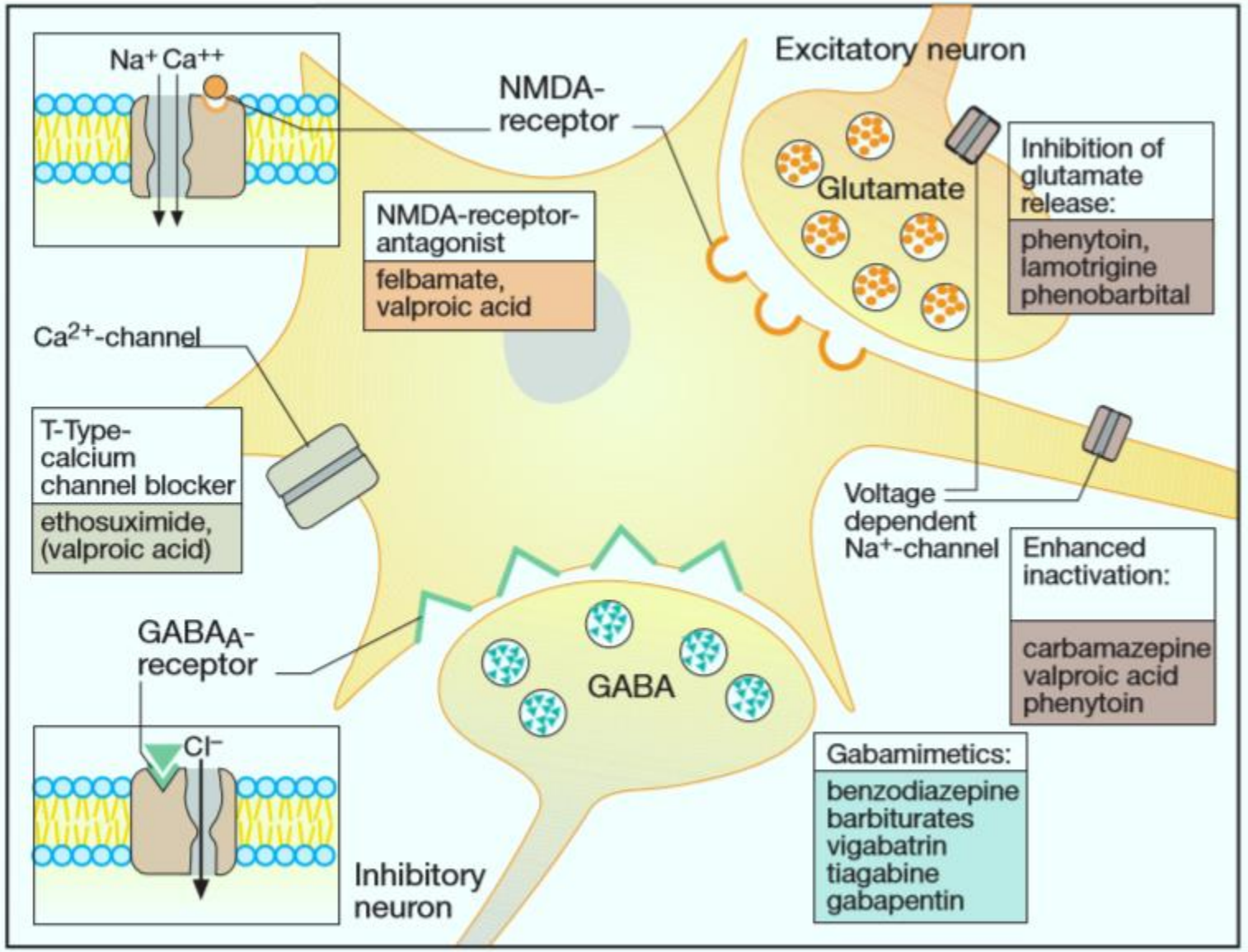
- بما أن مستقبِلات الغلوتامات الشاردية تتواسط تأثيرات الغلوتامات الوسيط العصبي المحفِّز الأساسي في CNS ← التفعيل الزائد للمشابك المحفِّزة هو عامل أساسي لمعظم أشكال فعاليات النوبات.
- أظهرت الدراسات بأن تثبيط الأنماط الفرعية لمستقبِلات الغلوتامات (NMDA, AMPA) يمكن أن يؤدي إلى تثبيط توليد فعاليات النوب وأن يحمي العصبونات من الأذية التي تحدثها النوبة.
- أهم الأدوية التي تنتمي إلى هذه الزمرة:

Felbamate (فِلبامات): متعدِّد التأثيرات حيث أنه يثبط مستقبِلات NMDA ويتمتع ببعض النوعية لنمط فرعي منها غير موجود في كل أنحاء الدماغ ← حصره لمستقبِلات NMDA ليس واسع الإنتشار كغيره من حاصِرات هذه المستقبِلات ← ↓تأثيراته الجانبية على السلوك (كما هو الحال مع حاصرات NMDA).

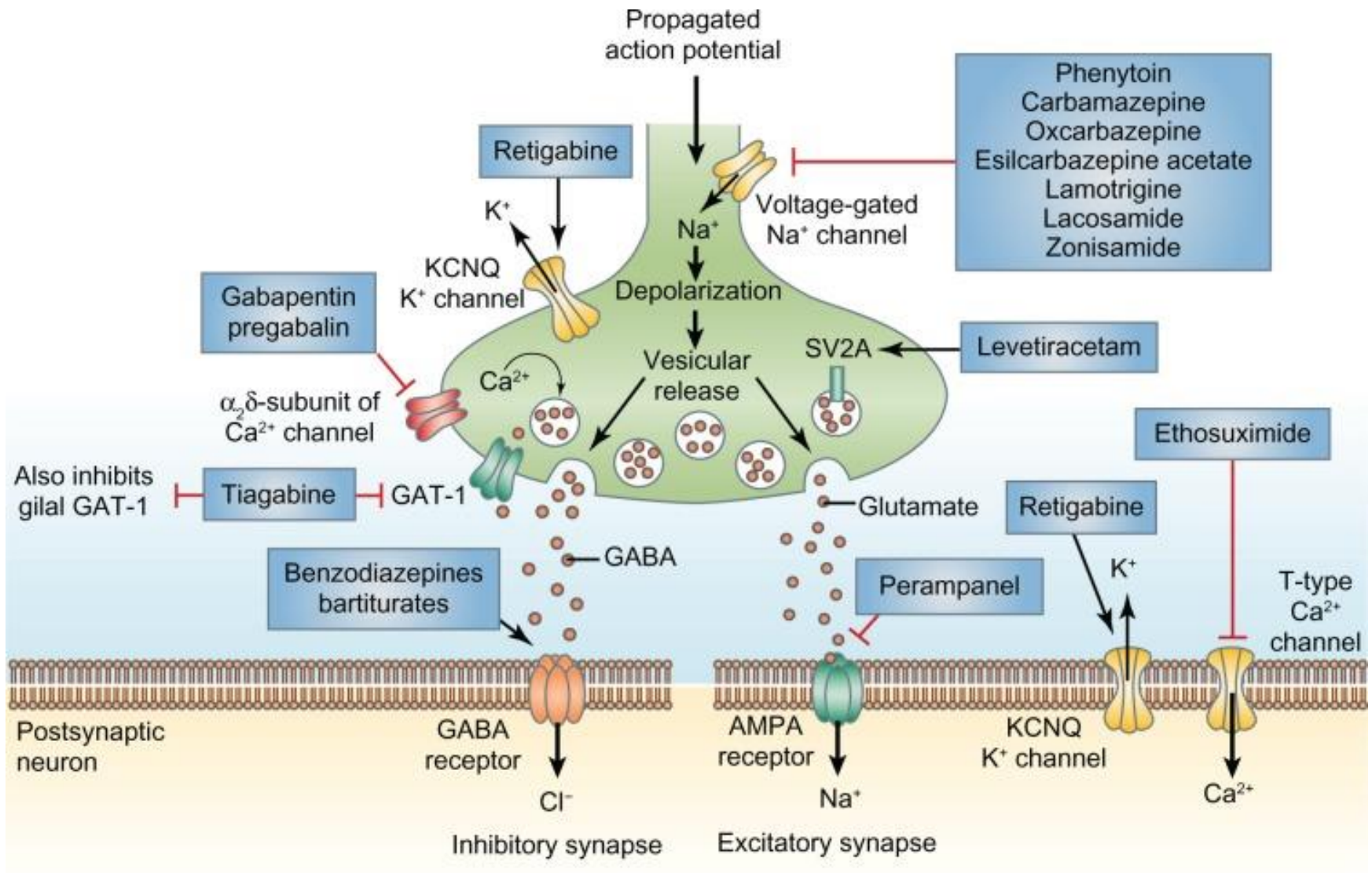
- ✓ مضاد صرع فعّال جداً + ليس له تأثيرات مهدِّئة الشائعة مع أدوية الصرع.
- ✓ يمكن أن يترافق بفقر دم غير مصنع مميت وبفشل كبدي ← يقتصر استخدامه مبدئياً على المرضى الذين لديهم صرع معنِّد refractory بشدّة على العلاج.

مواقع التأثير العصبية لأدوية الصرع

نزع استقطاب
منبه



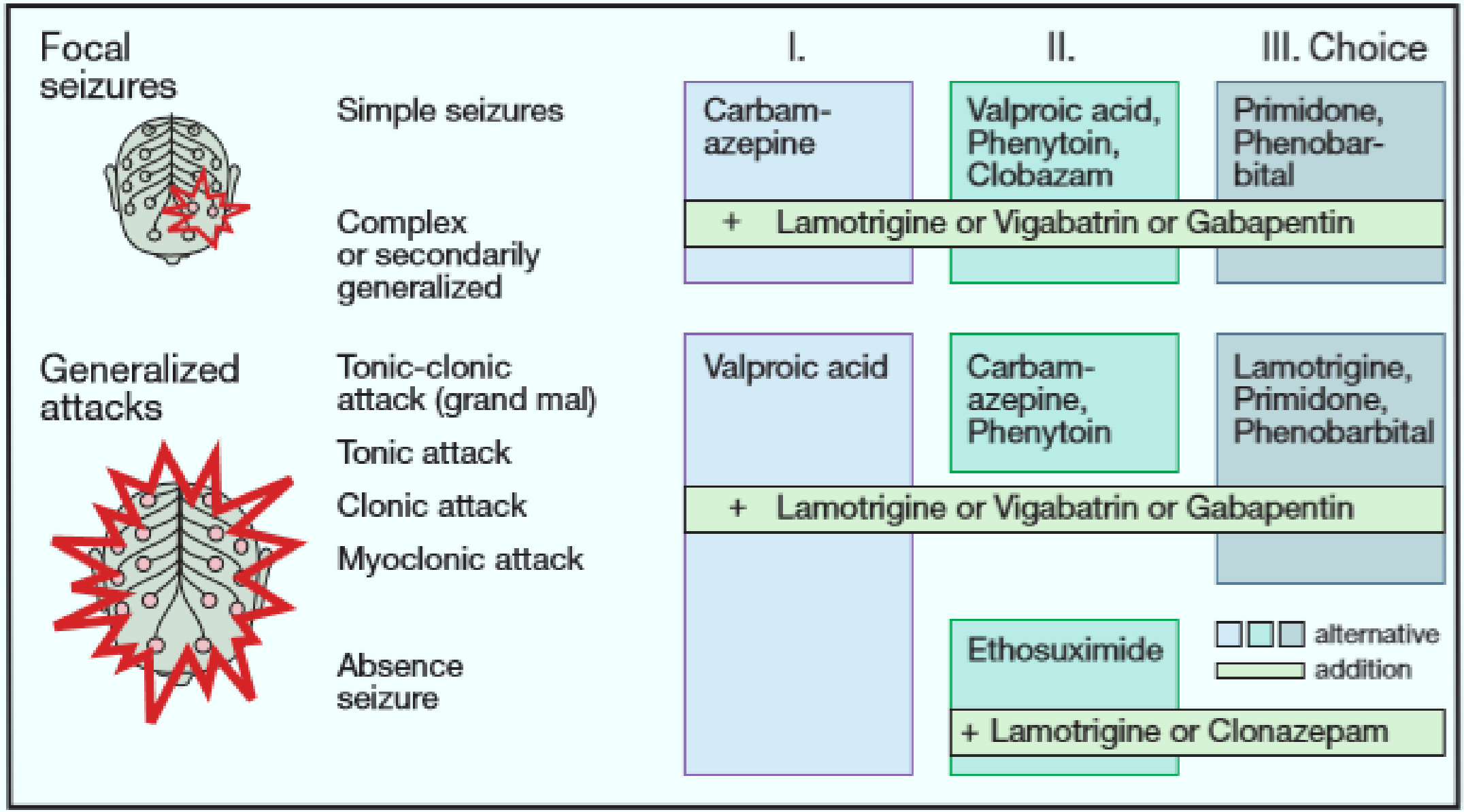
فرط استقطاب
مثبط



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

المخطط العلاجي للصرع

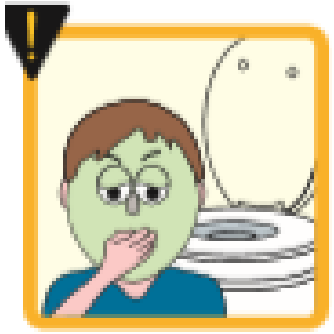


أهم التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للصرع

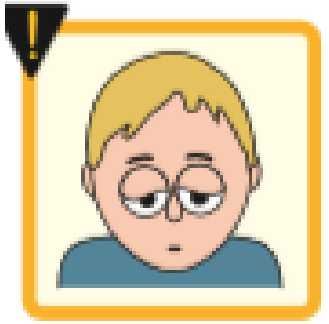
- إن جميع مضادات الصرع ذات تأثيرات جانبية غير مرغوبة لكن بدرجات متفاوتة:

1. تركين وصعوبة في التركيز.
2. يمكن أن تظهر إضطرابات جلدية أو كبدية أو دموية قد تؤدي إلى تغيير الدواء.
3. ينشّط 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 ضخم 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).

أهم التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للصرع

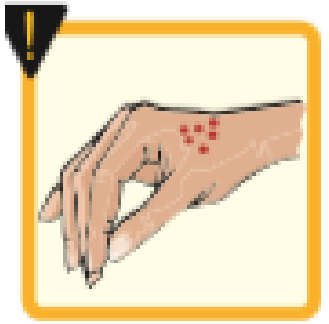


Nausea and vomiting



Sedation

Ataxia



Rash

Weight gain or weight loss

Teratogenicity

Osteoporosis

أهم قواعد استعمال الأدوية المضادة للصرع

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 الحذِرة 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 تجنّبها.
5. الإصرار على تناول الدواء بانتظام أو عدم تناوله نهائياً.
6. المراقبة المستمرة والمراجعة المستمرة لضبط التأثيرات الجانبية واختلاطات العلاج سريرياً ومخبرياً.