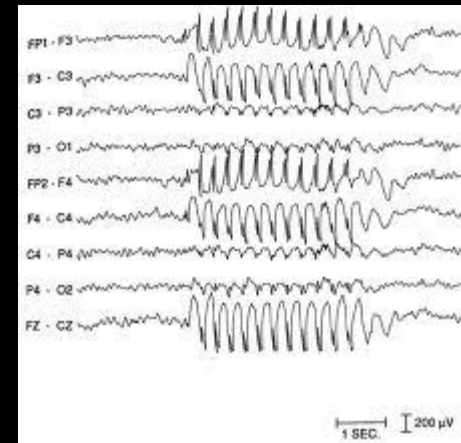
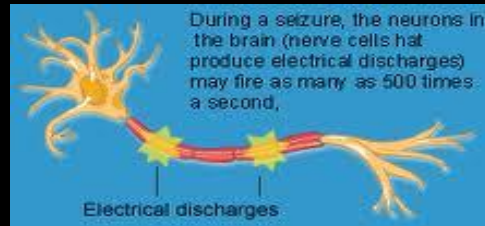




Aleksandar Rašković

LEČENJE EPILEPSIJE

Epilepsija



- 0.5 – 1% populacije
- hronično snižen prag nadražaja u području fokusa → hiperekscitabilnost neurona fokusa
- napadi pražnjenja visoke frekvence (EEG – šiljci, šiljak – talas kompleksi)

klasifikacija

- I parcijalni napadi
- a) prosti parcijalni napadi – poremećaj motorike, poremećaj senzibiliteta, očuvana svest
- b) kompleksni parcijalni napadi – poremećaj psihomotorike i poremećaj svesti
- c) parcijalni napadi koji postaju sekundarno generalizovani

klasifikacija



- II generalizovani napadi, (grand mal), tonično – klinični napadi :
- poremećaj čitavog CNS – a i gubitak svesti
- tonični napadi – spazam mišića ekstenzora, prekid disanja, defekacija, uriniranje, salivacija – traje do 1 minuta
- klonični napadi – snažni sinhroni trzaji (traju 2 – 4 minuta)

klasifikacija



- mioklonički napadi – zahvataju grupu mišića
- atonični napadi – gubitak mišićnog tonusa
- absence (petit mal) – kratak gubitak svesti
- iznenadni gubitak pažnje, obično nisu praćeni motornim poremećajima (u dečijem uzrastu)

elektrofiziološke osnove epilepsije

sinhrona pražnjenja neurona fokusa –
hiperekscitabilnost – trajanje AP₁₀ do 15 puta
duže od uobičajenog

Inhibitorni uobičajeni mehanizmi odbrane koji ↓
epileptogeno delovanje – adenzin, GABA

poremećaj ravnoteže GABA i glutamatne
transmisije

Elektrofiziološke osnove epilepsije

GABA_A rec. - Cl⁻ - hiperpolarizacija

glutamatni NMDA rec. – katjonska transmisija –
depolarizacija (dugotrajna otvorenost Ca
kanala)

principi terapije epilepsije

postepeno povećanje doze leka do potpunog prestanka napada ili do pojave znaka predoziranja

sprečiti napade (profilaksa) održavanjem efikasne koncentracije leka u plazmi

doziranje uskladiti sa eliminacijom leka iz organizma;

deca – veće doze na kg/t.t.

principi th epilepsije

značaj praćenja konc. leka u plazmi:

praćenje funkcije jetre

praćenje funkcije bubrega

praćenje krvne slike

praćenje redovnosti uzimanja leka (compliance)

Principi lečenja epilepsije

kombinacija – nije poželjna; samo izuzetno, ako monoth sa dovoljno visokim konc. leka u plazmi ne daje th efekat

promena th – ne sme biti nagla

potpuni prekid primene jednog leka - tek kada novi lek dostigne zadovoljavajuće konc.

potpuni prekid th – izostanak napada u protekle 2 -3 godine – postepeno smanjivanje doze leka tokom više meseci

izbor leka prema tipu napada

parcijalni i generalizovani napadi:

lekovi I izbora

karbamazepin, fenitoin, valproat

lekovi II izbora

fenobarbiton, primidon

“absence” (petit mal)

etosuksimid, klonazepam, lamotrigin, valproat

(karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton mogu
čak pogoršati “absence”)



izbor leka prema tipu napada

status epileptikus – diazepam i.v., lorazepam
fenitoin

valproat i.v. – smatra se izuzetno uspešnim
lekom u th statusa epil.

fenobarbiton

opšta anestezija



Mehanizam delovanja antiepileptika

- a) ↑ aktivnosti GABA i izazivanje hiperpolarizacije
- b) blokada NMDA receptora; smanjeno oslobađanje glutamata
- c) blokada T tipa Ca kanala
- d) blokada Na kanala

karbamazepin

MD – blokada Na kanala; delovanje na adenozijske receptore

ostale indikacije:

neuralgija trigeminusa

sprečavanje manične faze bipolarnih poremećaja
(koji ne reaguju na litijum)

karbamazepin

FK – per os – spora i nepotruna resorpcija posle per os primene

M – 10 -11 epoksid metabolita (farmakološki aktivni) –

neophodno praćenje c leka ali i epoksida!

$t_{1/2}$ 30 h – 12 h

induktor vlastitog ali i metabolizma drugih lekova!

karbamazepin

ND – git tegobe

poremećaj vida (dvostruke slike)

sedacija se ne javlja u uobičajenim th dozama
(stariji pacijenti ga lošije podnose: ataksija i
nestabilnost pri hodu)

ređa – leukopenija (reverzibilna)

↑↑ ADH: hiponatrijemija – posledica?



karbamazepin

dozno nezavisna ND – prekidi
antikonvulzivni hipersenzitivni sindrom

teratogeno delovanje

indukcija mikrozomalnih enzima



karmabazepinom izazvan hipersenzitivni sindrom



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



okskarbazepin

Metaboliše se u 10 – hidroksi – okskarbazepin koji ima $t_{1/2}$ kao i karbamazepin

Indikacije iste kao i za karbamazepin (generalizovani i parcijalni napadi; absence Ø)

ima povoljniji sigurnosni profil

dozno zavisna ND značajno ređa u odnosu na karbamazepin

dozno nezavisna ND nisu zabeležena

ne stupa u klinički značajne interakcije!

natrijum valproat

širok spektar:

parcijalni i generalizovani napadi

absence

lek I izbora kod atoničnih i miokloničnih napada

prednost: najmanje sedativan (fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin)

stabilizator raspoloženja – manična faza bipolarnih poremećaja raspoloženja

profilaksa migrene

Natrijum valproat

Farmakokinetika:

dobro se resorbuje posle per os primene

1. konvencionalne preparate uzimati sa hranom (bolje se podnosi)
2. tablete sa kontrolisanim oslobađanjem (smeša Na valproata i valproične kiseline, 1:1; odložena resorpcija, bolje podnošenje)

iako nema korelacije između trajanja terapijskog efekta i održavanja plazmatskih konc. (sporo ulazi i sporo napušta neurone)

merenje konc. u plazmi važno za praćenje "compliance"

natrijum valproat

za brzu kontrolu napada – i.v. primena

ND: valproat se dobro podnosi od strane većine pacijenata, samo mali broj je zaista doživeo ND: blaga git ND – izbegavaju se postepenim uvođenjem viših terapijskih doza

povećanje telesne mase, povećanje apetita!

natrijum valproat

hepatitis – mala deca, obično u prva 4 meseci th

teratogenost – spina bifida

inhibicija mikrozomalnih enzima



fenitoin

fenitoin – tonično-klonični i PN; absence Ø
u odnosu na fenobarbiton – manje sedativan

blokira Na kanale (opšti stabilizator membrana)

dozno zavisna stabilizacija membranskog
potencijala – nervni sistem najosetljiviji
potom miokard

fenitoin

resorpcija: liposolubiln

značaj mikronizacije za resorpciju

i.v. za postizanje brzog efekta

i.m. – Ø – iritacija na mestu primene

saturaciona ili kinetika nultog reda:

manje promene doze → četverostruko produženje

$t_{1/2}$

fenitoin

visok % vezivanja za PP (salicilati, oralni hipoglikemici – značaj interakcije!)

koncentracije u pljuvački proporcionalne konc. u plazmi

fenitoin

većina ND su doзно zavisna

1. mučnina i povraćanje

2. poremećaj funkcije moždanog stabla i malog mozga što dovodi do:

poremećaja vida ataksije, tremora

3. poremećaj funkcije vezivnog tkiva: hiperplazija gingiva (30% pac.), akne, hirsutizam

fenitoin - induktor CYP₄₅₀ – interakcije

deficit folata –

deficit vitamina D –

DNZ ND – antikonvulzivni hipersenzitivni sindrom
– prekid th

teratogeni efekat

fenobarbiton

fenobarbiton – parcijalni napadi, grand mal, absence Ø

upotreba opada zbog izražene sedacije; još uvek se primenjuje u pedijatriji i kod pac. alergičnih na druge antiepileptike

MD – veže se za GABAA rec. – otvaranje Cl kanala

blokada oslobađanja glutamata

dugo $t_{1/2}$ olakšava doziranje

fenobarbiton

ND – ↑ sedacija u th dozama; paradoksalna
ekscitacija kod dece i starijih pacijenata

uticaj na CYP₄₅₀ – vit. D, folati

primidon – prolek – fenobarbiton; sedacija u th
dozama

efikasan u pedijatrijskoj populaciji

etosuksimid

etosuksimid – efikasan u th absence napada,
miokloničnih i atoničnih napada

MD – blokada T tipa Ca kanala

efikasan, bezbedan, ne izaziva sedaciju

dugo t $\frac{1}{2}$ - 1/dan; konc. u plazmi proporcionalne
konc. u pljuvački

ne veže se za proteine plazme

teratogenost

vigabatrin

vigabatrin – γ – vinil – GABA – kovalentno se vezuje
i inaktivira GABA transferazu

efikasan u PN, GN, dečije E rezistentne na druge
AE; absence \emptyset

kratko $t_{1/2}$ - th efekat duži

Sedacija zavisi od doze

6% pac. – reverzibilna psihotična reakcija

skorije otkriveno ND – suženje vidnog polja koje ne
prestaje po prestanku th – razlog izbegavanja
ovog leka

Noviji antiepileptici analozi GABA

gabapentin i pregabalin

smanjen ulazak Ca u neurone; smanjenje efekata glutamata

indikacije: parcijalni napadi i generalizovani tonično –
klonični grčevi

th neuropatskog bola

pregabalin - dijabetesna neuropatija

gabapentin - postherpetična neuralgija, sindrom nemirnih
udova, profilaksa migrene

Noviji antiepileptici

zbog blagih/umerenih ND – idealni za „add on“
th; kratko $t_{1/2}$ - 3-4/dan

DZ ND – ataksija, pospanost

izlučuju se nepromenjeni

ne stupaju u klinički značajne interakcije sa
drugim lekovima

rezultati nekih kliničkih studija:

gabapentin može povećati rizik suicida

Noviji antiepileptici

levetiracetam

Selektivno se veže za vezikule u kojima se nalaze GABA i glutamat i reguliše njihovo oslobađanje

Indikacije: kao dodatna terapija

Odrasli: parcijalni napadi

Deca: generalizovani napadi

ND: pospanost, ataksija, zamagljen vid

Retko: anksioznost

Ne metaboliše se; retko stupa u interakcije sa drugim lekovima
bezbedniji za primenu u trudnoći u odnosu na klasične antiepileptike

Mawhinney E et al. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. Neurology 2013 Jan 22;80(4):400-405.

klonazepam

efikasan u th absence i dečije E rezistentne na
th

limitirajući faktor – sedacija i ataksija

paradoksalna ekscitacija (deca)

interakcije – alkohol, opijati i ostali CNS
depresori (depresija disanja)

klobazam

većina BD 1, 4 N (1,4 benzodijazepini),
klobazam – 1,5 N BD → ↑ antikonvulzivnog
efekta i ↓ sedativnog delovanja

ind – dodatna terapija u lečenju atipičnih
absence napada, atoničnih napada

ND – blaga sedacija


interakcije – alkohol i drugi CNS depresivi



lamotrigin

U lečenju absence, parcijalnih i generalizovanih tonično – kloničnih napada

monoterapija ili u kombinaciji sa drugim AE



prevencija depresivnih epizoda bipolarnih poremećaja
(ne i maničnih!)

lamotrigin

MD – selektivnost - blokada Na kanala u neuronima u kojima se sintetiše glutamat

dozno zavisna ND

ataksija, pospanost, dvostruke slike

raš u 10% slučajeva

→ neophodna titracija doze tokom 4 – 6 nedelja

lamotrigin

$t_{1/2}$ 24 h

trudnoća – ne može se isključiti rizik, ali je bezbedniji u odnosu na klasične antiepileptike (valproat, fenitoin...)

inhibicija DF reduktaze – neophodna supstitucija folne kiseline

primenjivati minimalne terapijske doze

rascep nepca -

Noviji antiepileptici

- Felbamat
- Lek namenjen za najrezistentnije oblike epilepsije
- Inhibiše NMDA receptore
- ND (aplastična anemija i hepatitis) ograničavaju primenu

Noviji antiepileptici

- Tiagabin
- Inhibiše ponovno preuzimanje GABA
- Indikacije: dodatna terapija parcijalnih napada
- Dobro se podnosi
- Ako se jave konfuzija, pospanost i ataksija, th se prekida

topiramamat

topiramamat – parcijalna i generalizovana epilepsija
profilaksa migrene; gojaznost!

ND umerena

poremećaj kognitivnih sposobnosti je najozbiljnije
ND;

urolitijaza – 1%

glaukom – prekid th

postoje podaci o teratogenom delovanju

zonisamid

Noviji antiepileptik

dodatna terapija za teške oblike parcijalnih napada

potencijalne indikacije: III faza: efikasan u lečenju gojaznosti

profilaksa migrene (u slučaju nepodnošenja topiramata)

ND: poremećaj kognitivnih funkcija

teži oblici osipa po koži

Benzodijazepini u lečenju epilepsije

1. Diazepam

posebno efikasan u lečenju statusa

zbog razvoja tolerancije nije efikasan za dugotrajno lečenje

za kontrolu iznenadnih napada – mikroklizma

2. Lorazepam

prednosti u lečenju epi statusa

Benzodijazepini u lečenju epilepsije

3. klonazepam

efikasan u lečenju absence, infantilnih spazama
i miokloničnih napada

Izražena sedacija na početku primene:

početi sa nižim dozama

4. klobazam

manji sedativni efekat u odnose na druge
benzodijazepine

Lečenje status-a epilepticus-a

- diazepam
- odrasli i.v. 10-20 mg
- max. brzina 2 mg/min, ponoviti dozu posle 20-30 min; zbog fenomena redistribucije – gubitak th efekta
- lorazepam – prednost po nekim autorima – fen. redistribucije ↓ izražen
- valproat intravenski
- barbiturati intravenski
- opšta anestezija

Poremećaji udruženi sa epilepsijom

kognitivni, afektivni poremećaji ☺ / ☹

depresija

suicid?

poremećaj reprodukcije

kako lečiti epilepsiju tokom trudnoće?

prekid th – jednostavnije je prekinuti lekove za lečenje absence napada

najteže prekinuti th barbituratima i benzodijazepinima
(potrebno više nedelja i meseci)

Ostala indikaciona področja antiepileptika

1. Uticaj antiepileptika na telesnu masu:
 - a) povečanje telesne mase – gabapentin, pregabalin, valproat, vigabatrin
karbamazepin
 - b) bez uticaja – lamotrigin, levetiracetam i fenitoin
 - c) izraženo smanjenje telesne mase – topiramata, zonisamid

Ostala indikaciona področja antiepileptika

2. profilaksa migrene:

valproat, topiramid, zonisamid, gabapentin

3. neuropatski bol:

pregabalin, gabapentin, karbamazepin

4. stabilizatorji raspoloženja:

karbamazepin, valproat, lamotrigin

5. sindrom nemirnih udov "restless legs"
syndrome: gabapentin

6. parkinsonizam – zonisamid?

Lečenje epilepsije

