

APOTEKARSKA USTANOVA SMEDEREVO

EPILEPSIJA – ETIOLOGIJA I LEČENJE

SVETLANA
MANOJLOVIĆ - BOŽINOVA

Smederevo 2012

- **Epilepsija je veoma čest poremećaj kojeg karakterišu epileptički napadi koji imaju različite oblike i ishode.**
- **Epilepsiju ima 0.5 – 1 % populacije. Često se ne zna tačan uzrok. Epilepsija se može razviti nakon trauma mozga, infekcije, tumora ili nekih vrsta neuroloških bolesti uključujući i nasleđene neurološke sindrome.**

Priroda epilepsije

- **Karakteristična pojava je napad koji su često praćeni konvulzijama ali se mogu javiti i u drugim oblicima.**
- **Napad uzrokuje asinhrono visokofrekventno pražnjenje grupe neurona koje započinje lokalno, širi se do različitih granica i utiče na druge delove mozga.**

Specifični simptomi zavise od moždane regije koja je zahvaćena:

- **ako je zahvaćen deo korteksa koji kontroliše motoriku nastaju konvulzije**
- **ako je zahvaćen hipotalamus dolazi do perifernih autonomnih pražnjenja**
- **ako je zahvaćena retikularna formacija gornjeg dela moždanog stabla dolazi do gubitka svesti**

Poremećaji nastali tokom napada mogu se detektovati pomoću elektroencefalografa (EEG) koji snima impulse iz elektroda smeštenih na površini kože glave

Tipovi epilepsije

Klinička klasifikacija epilepsije je u 2 kategorije napada i to:

- *Parcijalne*
- *Generalizovane*

Oba oblika napada se svrstavaju u:

- *proste* – ako ne dolazi do gubitka svesti
- *složene* – ako dolazi do gubitka svesti.

Parcijalni napadi:

- pražnjenje počinje lokalno i često ostaje lokalizovano.
- Simptomi zavise od zahvaćene regije i uključuju nevoljne, nenamerne i nesvesne mišićne kontrakcije, poremećena čulna iskustva, uticaje na raspoloženje i ponašanje koji se nazivaju psihomotornom epilepsijom.

● EEG pražnjenje kod ovog tipa je normalno ograničeno na jednu hemisferu

● njihova učestalost raste sa godinama starosti..

● Ako epileptički fokus zahvati deo korteksa koji kontroliše motoriku nastaje *Dzeksonova epilepsija.*

● Napadi se sastoje od učestalih trzaja određene mišićne grupe koji se šire i mogu zahvatiti veći deo tela za oko 2 minuta a zatim prestaju.

● Pacijent gubi svesnu- voljnu kontrolu nad zahvaćenim delovima tela ali gubitak svesti nije obavezan.

Psihomotorna epilepsije

- često povezana sa fokusom u temporalnom lobusu mozga.
- napad se može sastojati od stereotipnih namernih pokreta kao što su pokreti trljanja ili lupkanja ili mnogo složenijih ponašanja kao što su oblačenje, hodanje ili češljanje.
- Napad najčešće traje nekoliko minuta, pacijent se zatim oporavlja bez sećanja na događaj.
- Ponašanje tokom napada može biti neobično i praćeno snažnim emocionalnim reakcijama.

Generalizovani napadi

- zahvataju celi mozak uključujući i retikularni sistem i zato ih prati poremećena električna aktivnost u obe hemisphere
- Osnovna karakteristika je momentalni gubitak svesti.

Dele se u 2 važne kategorije:

- ***tonično- klonički napadi - GRAND MAL***

- ***absansni napadi- PETIT MAL***

1.tonično- klonički napadi- GRAND MAL.

- Počinje snažnim kontrakcijama kompletne muskulature koji izazivaju rigidni spazam ekstenzornih mišića.

- Respiracija prestaje , često se javlja defekacija, mikturacija (umokravanje) i salivacija. Ova tonička faza traje 1 minut i praćena je serijom žestokih sinhronih trzaja koji postepeno jenjavaju i nestaju za 2- 4 minute.

● Pacijent ostaje bez svesti još par minuta a zatim počinje postepeno da se oporavlja , osećajući se iscrpljeno i zbunjeno.

● EEG pokazuje kontinuiranu generalizovanu visokofrekventnu aktivnost u toničkoj fazi i momentalno pražnjenje u kloničkoj fazi.

2.absansni napadi- PETIT MAL.

- Javljaju se kod dece, manje su dramatični ali se mogu češće pojavljivati u toku svakog dana.
- Pacijent iznenada prestaje da radi ono sto je radio do momenta napada, ponekad prestaje da govori usred rečenice , prazno zuri nekoliko sekundi sa malo ili nimalo motornog nemira.

● **Pacijent nije svestan okoline i oporavlja se naglo bez ikakvih posledica.**

● **EEG pokazuje karakteristično ritmičko pražnjenje u toku napada.**

**Posebno težak oblik
epilepsije , *LENNOX-
GASTAUTOV SINDROM*
pojavljuje se kod dece i
praćen je progresivnom
mentalnom retardacijom.**

Mehanizam delovanja antiepileptika

- smanjenje električne ekscitabilnosti ćelijskih membrane uglavnom zbog blokade natrijumskih kanala koja je zavisna od upotrebe (use-dependent)
- povećavanje sinaptičke inhibicije posredstvom GABA. Ovo se može postići putem pojačanog postsinaptičkog delovanja GABA, inhibiranjem GABA-transaminaze ili pomoću lekova sa osobinama direktnih GABA- agonista
- inhibiranje T-tipa kalcijumskih kanala što je važno za kontrolu absansnih napada

Antiepileptici

- Naziv antiepileptik se koristi i kao antikonvulziv za opis lekova u terapiji epilepsije ali i drugih neepileptičkih konvulzivnih poremećaja.
- Potpuno su efikasni u kontrolisanju napada u 50-80% pacijenata iako su neželjena dejstva jako česta.

Lekovi koji su već dugo u upotrebi uključuju:

- fenitoin,
- karbamazepin,
- valproat,
- etosuksimid i
- fenobarbiton
- različiti benzodiazepini kao što su:
 - diazepam,
 - klonazepam i
 - klobazam..

Noviji lekovi čije mesto u terapiji epilepsije nije još tačno definisano uključuju :

- **vigabatrin,**
- **gabapentin,**
- **lamotrigin,**
- **felbamat,**
- **tiagabin i**
- **topiramat.**

Fenitoin

- najvažnije jedinjenje iz grupe hidantoina koji su strukturno slični barbituratima.
- Uprkos mnogim neželjenim dejstvima i nepredvidivog farmakokinetiskog ponašanja fenitoin je lek čija je upotreba veoma raširena jer je efikasan u terapiji različitih formi parcijalnih i generalizovanih napada sto nije slučaj u terapiji absansnih napada jer može pogoršati stanje pacijenta.

Farmakokinetiski aspekti

- ima izvesne farmakokinetiske osobenosti jako bitne prilikom kliničke upotrebe.
- Dobro se apsorbuje kad se uzima per os i oko 90% sadržaja iz plazme vezuje za albumine.
- Metaboliše se u jetri sistemom oksidaza mešovite funkcije i izlučuje najvećim delom u obliku glukuronida.

● Izaziva enzimsku indukciju i tako povećava brzinu metabolisanja drugih lekova npr. oralni antikoagulansi.

● Metabolizam fenitoina pokazuje kinetiku saturacije zato koncentracije u plazmi mogu varirati pa je neophodno stalno praćenje.

Neželjena dejstva

- Počinju kada koncentracije u plazmi prelaze $100\mu\text{mol/l}$ a mogu postati izuzetno teški iznad $150\mu\text{mol/l}$.
- Srednje teška neželjena dejstva su: vrtoglavica, ataksija, glavobolja, nistagmus, ali ne i sedacija.
- Glavna neželjena dejstva su: konfuzija, hiperplazija desni, kožna oспа, anemija i teratogeneza.

Karbamazepin

- Dobija se hemijski iz tricikličnih antidepresiva.
- Jako je efikasan u lečenju kompleksnih parcijalnih napada npr. psihomotorna epilepsija.
- Koristi se i u lečenju raznih tipova neuropatskih bolova.

Farmakokinetiski aspekti

- **Dobro se apsorbuje.**
- **Njegovo poluvreme u plazmi je 30 sati kada se daje u jednoj dozi.**
- **Jak je induktor enzima pa stupa u brojne interakcije sa drugim lekovima.**

Neželjena dejstva

- Izaziva širok spektar neželjenih dejstava od pospanosti, vrtoglavice, ataksije i nesvestice do težih mentalnih i motornih poremećaja.
- Ne savetuje se kombinovanje sa drugim lekovima jer mnogim lekovima ubrzava metabolizam npr. Fenitoin, oralni kontraceptivi varfarin itd.

Valproat

- prosta monokarboksilna kiselina i nema sličnosti sa ostalim grupama antiepileptika.
- Efikasna je kod mnogih vrsta epilepsija posebno kod dece zbog male toksičnosti i osobine da ne izaziva sedaciju.
- Takođe se koristi i kod adolescenata kod grand i petit – mal

Mehanizam dejstva

- Nije jasan.
- Slab je inhibitor GABA transaminaze.
- Ima nekog uticaja na Na-kanale.
- Dobro se apsorbuje ako se uzima oralno.
- Izlučuje se putem urina u obliku glukuronida

Neželjena dejstva

- **Ima vrlo malo neželjenih dejstava.**
- **Izaziva tanjenje i kovrdžanje kose kod 10 % pacijenata.**
- **Najozbiljnije je hepatotoksičnost.**
- **Valproat je teratogen i izaziva spinu bifidu i druge poremećaje pa se ne sme davati u trudnoći.**

Etosuksimid

- Spada u red suksimida.
- Glavni je lijek u lečenju absansnih napada.
- Dobro se apsorbuje.
- Glavna neželjena dejstva su mučnina i anoreksija ponekad i letargija.

Fenobarbiton

- jedan od prvih barbiturate.
- Neefikasan je kod absansnih napada.
- Dobro se apsorbuje i oko 50% je vezan za albumine u krvi.
- Eliminiše se sporo iz plazme (50-140 sati) i to 25% urinom a 75% se metaboliše posredstvom hepatičkih enzima.

Neželjena dejstva

- Glavno neželjeno dejstvo je sedacija i to je ozbiljan problem jer se lek koristi godinama.
- Snižava kognitivne i motorne sposobnosti.
- Tu su još i megaloblastna anemija i osteomalacija.
- Ne sme se davati pacijentima sa porfirijom.

Benzodiazepini

- **Diazepam se daje i.v kod status epilepticus-a**
- **deluje veoma brzo**
- **Klonazepam i Klobazam su relativno selektivni antiepileptici ali glavno neželjeno dejstvo je sedacija.**

NOVIJI ANTIEPILEPTICI

- *Vigabatrin* – projektovan kao inhibitor GABA- transaminaze. Kod ljudi povećava sadržaj GABA u likvoru. Glavni nedostatak je pojava depresije a povremeno i psihotičkih poremećaja
- *Lamotrigin* – deleluje na Na. kanale i inhibira otpuštanje ekscitatornih aminokiselina. Efikasan kod absansnih napada. Glavna neželjena dejstva su vrtoglavica, nesvestica i ataksija.

● ***Felbamat*** – njegov mehanizam dejstva jos nije razjašnjen. Preporučena upotreba ovog leka je Lennox-Gestautov sindrom kod dece

● ***Gabapentin*** – mehanizam nedovoljno jasan. Apsorpcija iz digestivnog trakta pokazuje saturabilnost zbog čega je on dosta siguran lek bez neželjenih dejstava u vezi sa predoziranje

● ***Tiagabin*** – prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i inhibira preuzimanje GABA-e od strane neurona i glija stanica. Ima kratko poluvreme u plazmi i glavno neželjeno dejstvo je pospanost i konfuzija.

● ***Topiramat*** – noviji lek čiji je mehanizam delovanja kompleksan i nedovoljno proučen. Sličan je fenitoinu i jako je teratogen

???

НАЧАЛО