

Антиепилептици

проф. др Слободан Јанковић

Дефиниције врста епилептичких напада.

| Врста | Дефиниција |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Конвулзије | Ограничене епизоде поремећаја функције мозга које настају због ненормалне деполяризације церебралних неурона. |
| Парцијални напади, једноставни | Свест је очувана; манифестује се као: грчеви екстремитета, парестезије, психички симптоми (поремећаји сензорне перцепције, илузије, халуцинације, промене афекта) и аутономни поремећаји. |
| Парцијални напади, комплексни | Поремећај свести коме претходе, с којим иду или који следе психолошки симптоми. |
| Тоничко-клонички грчеви, генерализовани | Тоничка фаза (мање од 1 минута) укључује нагли губитак свести, ригидитет мишића и престанак дисања; клоничка фаза (2-3 минута) укључује грчеве мишића, са угризом усне или језика, попуштањем сфинктера. Раније се називао “гранд мал”. |
| Апсанс, генерализовани напад | Поремећај свести (често нагао и краткотрајан), понекад са аутоматизмима, губитком постуралног тонуса, или енурезом. Почиње у детињству и обично пролази после 20. године. Раније се звао “петит мал”. |
| Миоклонички напади | Појединачни или мултипли миоклонички мишићни грчеви. |
| Епилептички статус | Низ напада (обично тоничко-клоничких) без опоравка свести између напада. Потенцијално смртоносан. |

Подела антиепилептика

- Постоји више хемијских група антиепилептика, од којих су прве три међусобно сродне:
 - хидантоини (фенитоин)
 - барбитурати (фенобарбитал)
 - сукцинимиди (етосукцимид)
 - трициклични антиепилептици (карбамазепин и окскарбазепин)
 - карбоксилна киселина – валпроична киселина
 - бензодиазепини (дiazepam, клоназепам)
 - карбамати (фелбамат)
 - деривати ГАБА-е (вигабатрин, габапентин)
 - фенилтриазин (ламотригин)
 - моносахариди (топирамат)

Индикације за употребу појединих антиепилептика

| | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тоничко-клонички и парцијални напади | Апсанс | Миоклоничк и напади | Допунски лекови |
| карбамазепин валпроат, фенитоин | етосукцимид, валпроат, клоназепам | валпроат, клоназепам | фелбамат, габапентин, ламотригин, фенобарбитал тиагабин, топирамат, вигабатрин |

Фармакокинетика антиепилептика

- Већина ових лекова има добру биоискористљивост, и метаболише се у јетри. Примењују се дуготрајно, па је потребно повремено контролисати њихову концентрацију у серуму, како не би дошло до нагомилавања лека и токсичних ефеката.
- Неки антиепилептици (примидон, триметадион) имају активне метаболите
- Фармакокинетске интеракције антиепилептика су честе; лекови који инхибирају или убрзавају њихов метаболизам на цитохромима могу повећати или смањити њихову концентрацију у крви; такође постоји могућност истискивања са места везивања на протеинима плазме.

Фармакокинетика појединих антиепилептика

- Фенитоин: биоискористљивост варира због варијација у метаболизму при првом проласку кроз јетру
 - кинетика је сатурационог типа
 - везује се за протеине плазме 98%; лекови који конкуришу за то место везивања могу истиснути фенитоин и повећати слободну фракцију лека у плазми (сулфонамиди, валпроат)
 - индуктори ензима јетре убрзавају метаболизам фенитоина (рифампицин, фенобарбитал), док инхибитори успоравају (изониазид, циметидин)
 - фосфенитоин је про-лек фенитоина, који се примењује парентерално и растворљив је у води.

Фармакокинетика појединих антиепилептика

- Карбамазепин убрзава свој метаболизам и метаболизам других лекова; његов метаболизам може инхибирати валпроат.
- Валпроат конкурише за место за везивање на протеинима плазме са фенитоином; он инхибира метаболизам фенитоина, фенобарбитала и ламотригина. При већим дозама, део валпроата се метаболише до токсичних метаболита, који могу оштетити јетру.
- Новији лекови
 - габапентин и вигабатрин се елиминишу преко бубрега, већином неизмењени
 - ламотригин се елиминише хепатичком глюкуронидацијом
 - топирамат се елиминише и преко јетре и преко бубрега

Механизам деловања антиепилептика

- Антиепилептици спречавају поновљену деполяризацију неурона, а тиме и нападе. То чине на неколико начина:
 - **блокада канала за натријум:** овако делују пре свега фенитоин, карбамазеин и ламотригин, а у већим дозама валпроат и фенобарбитал; ефекат је завистан од фреквенције “окидања” неурона, и резултује продужетком рефрактерног периода и стања инактивности канала
 - дејство на рецепторе за ГАБА-у:
 - бензодиазепини се везују за ГАБА рецептор, и потенцирају дејство ГАБА-е, тако што повећавају фреквенцију отварања хлорног канала
 - барбитурати се везују за ГАБА рецептор, и потенцирају дејство ГАБА-е, тако што повећавају трајање отворености хлорног канала

Механизам деловања антиепилептика

- вигабатрин инхибира ГАБА-трансаминазу, ензим који прекида дејство ГАБА-е
 - тиагабин инхибира транспортере за ГАБА-у у неуронима и глији
 - габапентин је аналог ГАБА-е, али се не везује за њено место везивања на рецептору; механизам деловања остаје непознат
- **блокада канала за калцијум:** етосукцимид и валпроат инхибирају Т-калцијумске канале у таламусу, који су одговорни за настанак ритмичке деполяризације и појаву апсанса
- **други механизми:** блокада неких рецептора за глутамат (топирамат, фенобарбитал) и повећање пропустљивости K^+ канала (валпроат) такође доприносе делотворности антиепилептика

Клиничка употреба

- Да би се рационално користили антиепилептици, потребно је прво прецизно дијагностиковати врсту епилепсије
- Избор лека се врши на основу дијагнозе, претходне реакције пацијента на ове лекове и токсичности антиепилептика
- Могуће је користити комбинацију лекова, када се на лек који не постиже пуну контролу напада додаје други лек за кога се зна да повољно делује код таквог типа епилепсије

Генерализовани тоничко-клонички и парцијални напади

- лекови првог избора су валпроат, фенитоин и карбамазепин.
- фенобарбитал је лек другог избора, изузев код деце
- ламотригин је лек другог избора
- габапентин, вигабатрин и топирамат се дају као додатни лекови

Апсанс

- лек избора код некомплицованог апсанса је етосукцимид, ако пацијент може да поднесе гастроинтестиналне нежељене ефекте
- валпроат се користи ако пацијент истовремено има тоничко-клоничке нападе или миоклоничке нападе
- клоназепам је такође ефикасан, али се код њега јављају седација и толеранција

Миоклонички напади

- валпроат је лек избора
- клоназепам је такође ефикасан, али изазива поспаност у високим дозама које су овде потребне
- фелбамат је користан као додатни лек, али је јако хемато- и хепато-токсичан
- ламотригин се исто може користити

Епилептички статус

- прекида се диазепамом или лоразепамом интравенски
- дужа контрола се постиже интравенским фосфенитоином или фенобарбитоном
- код тешких статуса примењује се општа анестезија

Инфантилни спазми

- користи се АЦТХ
- бензодиазепини су такође ефикасни
- Друга примена антиепилептика:
 - за биполарно афективно обољење (валпроат, карбамазепин, фенитоин, габапентин)
 - карбамазепин за тригеминалну неуралгију
 - габапентин је ефикасан код неуропатског бола

Нежељена дејства

- Тератогеност
 - сви антиепилептици су тератогени
 - карбамазепин изазива краниофацијалне аномалије
 - валпроат изазива дефекте неуралне цеви
- Предозирање
 - доводе до депресије ЦНС-а, закључно са респираторном депресијом

Нежељена дејства и компликације употребе антиепилептика.

| Лек | Нежељена дејства |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бензодиазепини | Седација, толеранција, зависност |
| Карбамазепин | Диплопија, атаксија, индукција ензима, крвне дискразије, тератогеност |
| Етосукцимид | Гастроинтестинални поремећаји, летаргија, главобоља |
| Фелбамат | Апластична анемија, хепатотоксичност |
| Габапентин | Седација, поремећаји понашања код деце, поремећаји покрета, леукопенија |
| Ламотригин | Седација, атаксија, кожне промене (Стивен-Џонсонов синдром, већи је ризик ако се узима и валпроат, код деце), хематотоксичност |
| Фенобарбитал | Седација, индукција ензима, толеранција, зависност |
| Фенитоин | Нистагмус, диплопија, атаксија, седација, хиперплазија гингива, хирзутизам, анемије, индукција ензима, тератоген |
| Тиагабин | Вртоглавица, тремор, отежана концентрација, психоза (ретко) |
| Топирамат | Седација, отежан процес мишљења, ренална калкулоза, губитак тежине, хипертермија |
| Валпроат | Гастроинтестинални поремећаји, хепатотоксичност (ретка, али |

Прекид примене антиепилептика

- прекод примене антиепилептика мора бити постепен, јер може доћи до провокације напада код наглог прекида