

Epilepszia terápiája

Neurológiai Kerekasztal

Dr. Faragó Péter

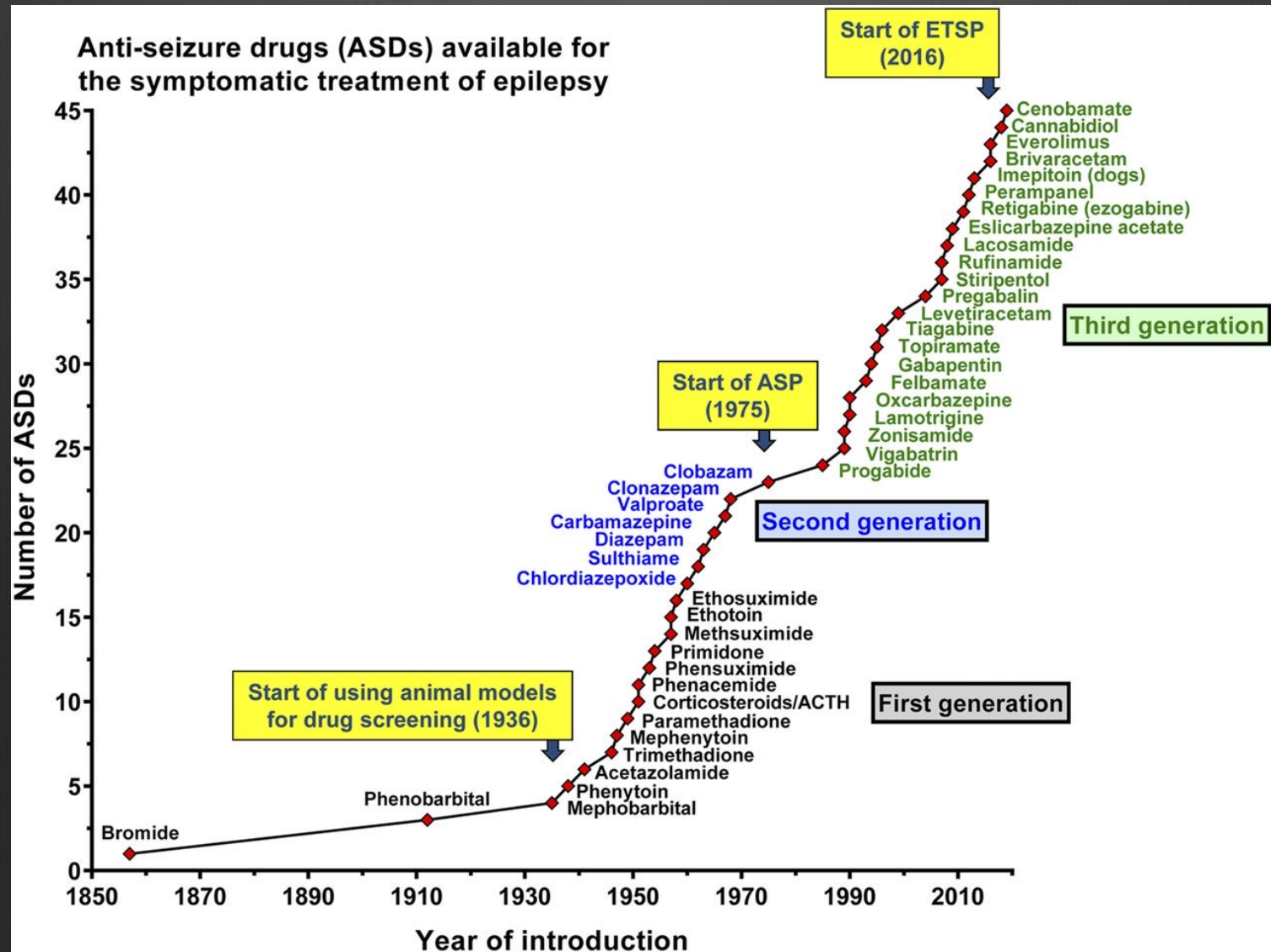
2022.02.23.

Szeged

Epilepszia kezelése

- ⊗ Gyógyszeres kezelés
 - ⊗ Számos gyógyszeres lehetőség
 - ⊗ Egyénre szabott terápia
 - ⊗ Mellékhatás profil
 - ⊗ Mono vs politerápia
 - ⊗ Terápia rezisztencia?
- ⊗ Nem gyógyszeres kezelés
 - ⊗ Ketogén diéta
 - ⊗ Sebészi kezelés (laesionectomy, VNS, DBS)

Gyógyszeres kezelés



Ami elérhető.....

- ⊗ Benzodiazepinek, barbiturátok, primidone
- ⊗ Valproate
- ⊗ Carbamazepine, oxcarabazepine
- ⊗ Lamotrigine
- ⊗ Topiramate
- ⊗ Levetiracetam, brivaracetam
- ⊗ Lacosamide
- ⊗ Zonisamide
- ⊗ Phenytoin
- ⊗ Gabapentin, pregabalin
- ⊗ Acetazolamide

Benzodiazepinek, barbiturátok, primidone

- ⊗ Mechanizmus: GABA_A receptor
- ⊗ Vénás és tablettás kiszerezés is
- ⊗ 1. és 2. generációs szerek
- ⊗ EEG-t befolyásolják
- ⊗ Elérhetőség?
- ⊗ Akut rohamterápia
- ⊗ Rohamkontroll terápia?

Phenitoin

(Epanutin, Diphedan)

- ⦿ Mechanizmus: Feszültségfüggő Na csatorna gátlók
- ⦿ 1. generációs szer
- ⦿ Vénás és tablettás kiszerelés
- ⦿ Széles spektrum
- ⦿ Savas kémhatás (mással együtt nem adható)
- ⦿ Sok mellékhatás (hepatotoxikus, cardiotoxicus, időseknél gyors toxicitás, aluszékonyosság)
- ⦿ TERATOTOXIKUS!

Valproate

(Depakine, Convulex)

- ⦿ Mechanizmus: széles, nem teljesen ismert (feszültségfüggő Na csatornák, GABA szint, Ca csatornák)
- ⦿ Vénás és tablettás készítmény
- ⦿ Széles hatásspektrum
- ⦿ Sok mellékhatás (hányinger, aluszékonyság, gyengeség, májelégtelenség, mitokondriális betegségek)
- ⦿ Enzim inhibitor (CYP2C9) – sok gyógyszer interakció
- ⦿ **TERATOTOXIKUS!**

Carbamazepine, oxcarbazepine

(Tegretol, Neurotop, Stazepine; Trileptal)

- ⊗ Mechanizmus: Feszültségfüggő Na csatorna gátlók
- ⊗ Csak per os kiszerelés
- ⊗ Focalis rohamoknál
- ⊗ Enzim induktor (P450) – számos gyógyszerkölcsonhatás (OAC, más antiepileptikumok, warfarin, NOAC)
- ⊗ Vértkép eltérések, hyponatraemia, májeltérések

Zonisamide

(Zonegran)

- ⦿ Mechanizmus: széles, nem teljesen ismert (Ca csatorna gátló, NMDA receptor, GABA transzmisszió)
- ⦿ Csak per os
- ⦿ Fokális és generalizált rohamoknál
- ⦿ Jó mellékhatás profil (carboanhidráz gátló)

Lamotrigine

(Lamolep, Lamictal, Latrigil, Gerolamic)

- ⊗ Mechanizmus: széles spektrum (Na csatorna blokkoló, glutamát felszabadulás?, GABA receptor?)
- ⊗ Per os (tabletta és rágótabletta)
- ⊗ Fokális és generalizált rohamok
- ⊗ Jó mellékhatás profil
- ⊗ Lassú titrálás

Gabapentin, pregabalin

(Gordius, Gabagamma, Neurontin; Lyrica, Pragiola)

- ⊗ Mechanizmus: Ca csatorna gátlók
- ⊗ Per os
- ⊗ Fokális rohamok
- ⊗ Jó mellékhatás profil
- ⊗ Nagy dózisok (max napi 3600 mg)

Topiramate

(Topamax, Etopro)

- ⦿ Mechanizmus: széles spektrum, nem teljesen ismert (Na csatorna gátló, Ca csatorna gátló, AMPA receptor, GABA receptor)
- ⦿ Per os
- ⦿ Fokális és generalizált rohamok
- ⦿ Gyakori mellékhatások (pszichiátriai tünetek)
- ⦿ Enzim induktor

Levetiracetam, brivaracetam

(Levil, Keppra; Briviact)

- ⊗ Mechanizmus: SVA2 glycoprotein kötődés, Ca csatorna gátlás
- ⊗ Per os és iv
- ⊗ Fokális és generalizált rohamok
- ⊗ Kevés mellékhatás (pszichiátriai mellékhatások)

Lacosamid

(Vimpat, Cosim, Trelema)

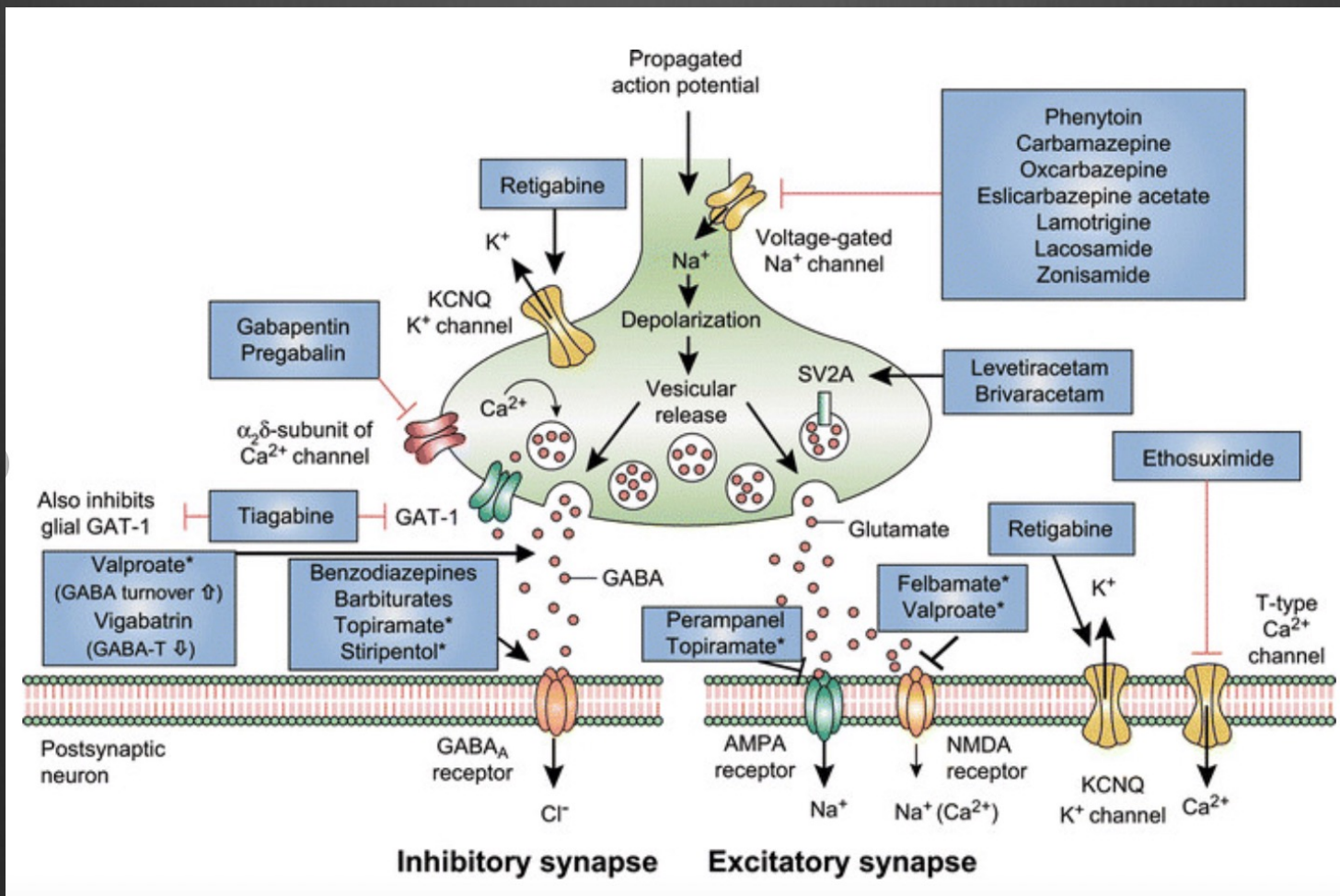
- ⦿ Mechanizmus: Na csatrona blokkoló
- ⦿ Per os
- ⦿ Fokális rohamok
- ⦿ Jó mellékhatás profil

Hogyan válasszunk?

Table 1. Summary of molecular targets of current antiepileptic drugs (+++ = principal target, ++ = probable target, + = possible target).

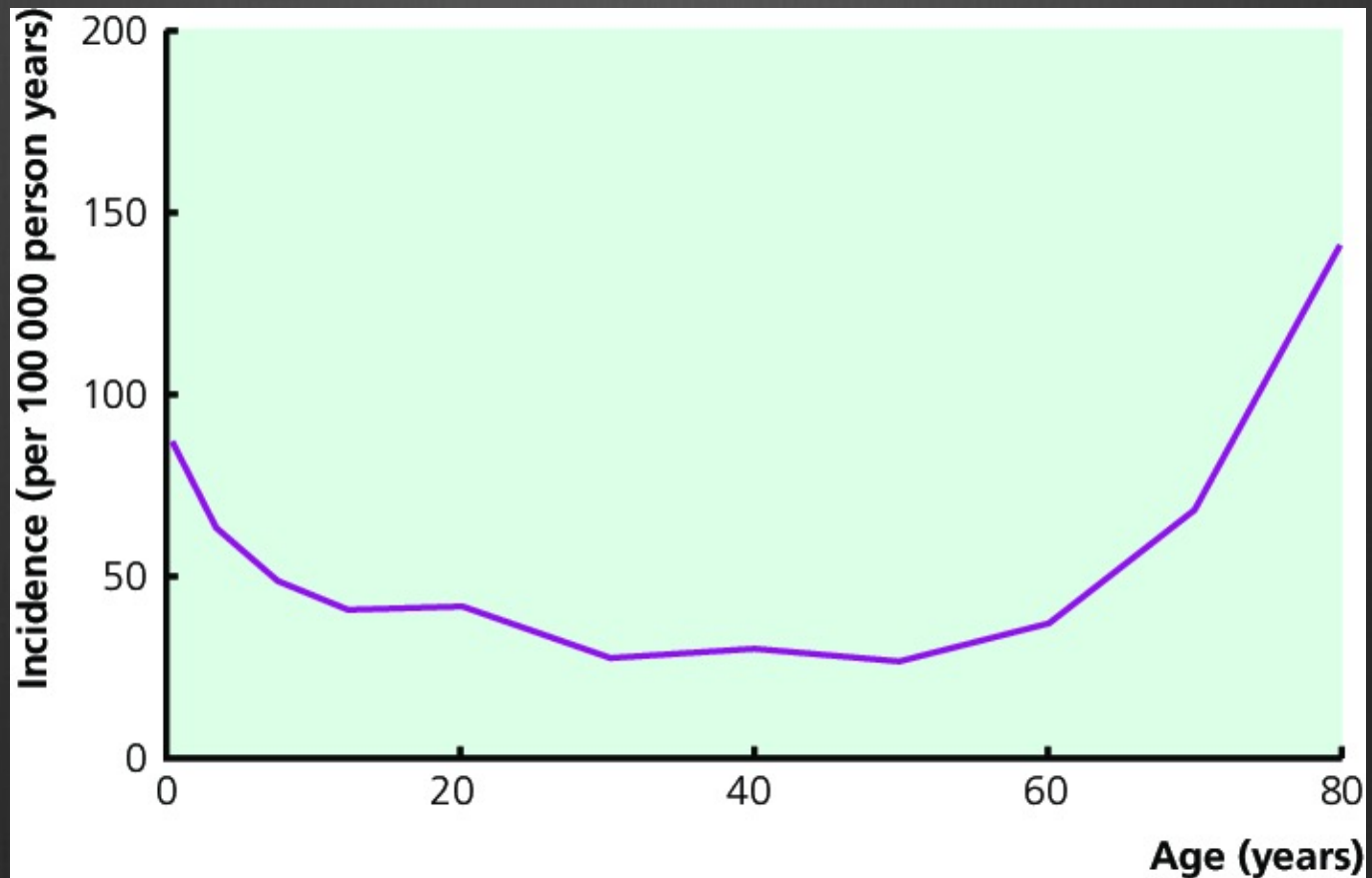
	Voltage-gated Na ⁺ channels	HVA Ca ²⁺ channels	LVA Ca ²⁺ channels	Voltage-gated K ⁺ channels	GABA _A receptors	GABA Turnover	Glutamate receptors	Synaptic vesicle protein 2A	Carbonic anhydrase
Phenobarbital		+			+++		+		
Phenytoin	+++								
Ethosuximide			+++						
Carbamazepine	+++								
Sodium valproate	++		++			++			
Benzodiazepines					+++				
Vigabatrin						+++			
Lamotrigine	+++	++							
Gabapentin	+	++				+			
Felbamate	++	++			++		++		
Topiramate	++	++		+	++		++		+
Tiagabine						+++			
Oxcarbazepine	+++								
Levetiracetam		+			+			+++	
Pregabalin		++							
Zonisamide	+++		++						+
Stiripentol					+++				
Rufinamide	+++								
Lacosamide	+++								+
Eslicarbazepine acetate	+++								
Retigabine				+++					
Perampanel							+++		

Hogyan válasszunk?



Löscher et al, 2016

Hogyan válasszunk?



Hauser et al, 1993

Hogyan válasszunk?

	Via ^{142,145,146}	Dabigatran etexilate	Apixaban ¹³⁰	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Carbamazepine	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4 competition	SmPC	–50% ^{SmPC}	–35% ^{SmPC}	SmPC, Ref. ¹⁴⁷
Ethosuximide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				
Gabapentin	No relevant interaction known/assumed				
Lamotrigine	P-gp competition; No relevant interaction known/assumed				
Levetiracetam	P-gp induction; P-gp competition				
Oxcarbazepine	CYP3A4 induction; P-gp competition				
Phenobarbital	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition		SmPC	SmPC	SmPC
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition	SmPC, Ref. ¹⁴⁸	SmPC	SmPC	SmPC
Pregabalin	No relevant interaction known/assumed				
Topiramate	CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Valproic acid	CYP3A4/P-gp induction				Ref. ¹⁴⁹
Zonisamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				

Heidbuchi et al, 2013

Hogyan válasszunk?

Table 4. Behavioral Disorder (NOS) With AEDs

Drug	Incidence (%)
Topiramate	0.0-43.8
Clobazam	1.4-41.1
Ethosuximide	0.0-32.0
Clonazepam	0.0-16.2
Levetiracetam	0.0-13.8
Lamotrigine	0.0-11.7
Rufinamide	8.3-10.0
Phenobarbital	9.0
Zonisamide	7.4
Lacosamide	6.3
Carbamazepine	CR
Ethotoin, ezogabine, gabapentin, oxcarbazepine, perampanel, phenytoin, pregabalin, primidone, tiagabine, valproate, vigabatrin	NR

Table 2. Psychosis With AEDs

Drug	Incidence (%)
Zonisamide	2.2-18.9
Topiramate	1.3-11.7
Ethotoin	8.7
Vigabatrin	0.7-6.7
Rufinamide	0.6-4.0
Levetiracetam	0.3-1.6
Primidone	1.4
Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, perampanel	<1.0
Phenytoin	Toxic effect
Carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, ezogabine, oxcarbazepine, phenobarbital, pregabalin, tiagabine, valproate	NR

*AED: antiepileptic drug; NR: none reported.
Source: References 2, 21, 29, 35, 50-62.*

Table 1. Aggressive-Type Behavior With AEDs

Drug	Incidence (%)
Topiramate	1.9-81.8
Tiagabine	1.0-36.4
Clobazam	1.3-31.9
Levetiracetam	2.3-27.0
Vigabatrin	3.4-23.0
Perampanel	<1.0-20.0
Primidone	3.0-18.2
Gabapentin	9.4-13.0
Valproate	0.0-12.0
Rufinamide	3.0-11.6
Zonisamide	2.6-9.0
Ethotoin	8.7
Lacosamide	8.0
Lamotrigine	0.0-7.0
Carbamazepine	2.0-7.0
Oxcarbazepine	3.3
Ethosuximide	3.0
Ezogabine	1.0-2.0
Clonazepam, phenobarbital	CR
Phenytoin, pregabalin	NR

*AED: antiepileptic drug; CR: case reports; NR: none reported.
Source: References 2, 21-50.*

Hogyan válasszunk?

- ⊗ Mono vagy politerápia
 - ⊗ Monoterápia
 - ⊗ Rohamtípus?
 - ⊗ Minél előbbi rohamkontroll
 - ⊗ Terápia rezisztencia?
- ⊗ Társbetegségek
 - ⊗ Tumoros megbetegedés (enziminduktorok)
 - ⊗ Pszichiátriai betegség
 - ⊗ Máj vagy vese károsodás

Nem gyógyszeres kezelés

- ⦿ Ketogén diéta
 - ⦿ Főleg gyerekek, de egyes esetekben felnőtteknél is hatásos
- ⦿ Sebészeti kezelés
 - ⦿ Terápia rezisztencia esetén
 - ⦿ VNS
 - ⦿ DBS
 - ⦿ Sebészi epileptiform fókusz kivétel

Esetismertetés

- ⊗ 44 éves nőbeteg
- ⊗ Igazolódott COVID infectio
- ⊗ 3-4. napra emocionális zavarok, hallucinatiok
- ⊗ Megélt hallucinatiok
- ⊗ 9. napra GM roham otthonába
- ⊗ CT neg, MRI-n bal hippocampusnál encephalitis gyanúja (autoimmun encephalitis gyanú)

Esetismertetés

- ⊗ Osztályos észlelés:
 - ⊗ Emocionálisan instabil
 - ⊗ Halucinációk
 - ⊗ EEG: interictalis eltérések
- ⊗ Hogyan válasszunk?
 - ⊗ Akut pszichiátriai tünetek – nem okoz pszichiátriai mellékhatást
 - ⊗ Autoimmun encephalitis (steroid kezelés) – nem enzim induktor
 - ⊗ Akut rosszullét – gyorsan ható, lehetőleg vénás készítmény



2x300 mg valproate (Convulex, Depakine)

Esetismertetés

- ⊗ Utánkövetés:
 - ⊗ Halucinációk megszűntek
 - ⊗ Medrolt még szed
 - ⊗ Rohammentes
 - ⊗ Névmemória zavar

Kell e másik gyógyszer?

Köszönöm a figyelmet!