



Антиепилептици

- Интегрисане академске студије фармације
- Фармакологија 1 (Б16)

Проф. др Јасмина Миловановић

Епилепсија

- Хронично неуролошко обољење које настаје услед претерене, синхроне, нефизиолошке активности групе можданих неурона (долази до абнормалног, синхроног пражњења кортикалних неурона због поремећаја функционисања јонских канала у мембрани неурона).
- Карактерише се појавом спонтаних, неизазваних конвулзија, невољних покрета, поремећаја свести, поремећаја понашања или поремећаја сензибилитета код пацијента.
- Напади се спонтано завршавају, осим код епилептичког статуса.

Епилепсија

- **Епидемиологија**
- Учесталост у општој популацији: 0.5 -1%
- Специфична инциденца према узрасту је бимодална:
 - деца (прва деценија живота)
 - старе особе (шеста деценија живота)

Епилепсија

- **Подела**
- **Парцијалне** – абнормална активација неурона локализована само у једном делу НС
 - просте – свест је очувана као и комуникација са пацијентом, невољни покрети или парестезије само на једном екстремитету, понекад долази до активације АНС-ма
 - сложене (психомоторна епилепсија) – поремећај свести удружен са стереотипним понашањем (моторне активности: жвакање, мљацакање уснама, гутање, покрети рукама)
 - парцијалне напади са секундарном генерализацијом (активација неурона проширена на све делове ЦНС-а) – појава генерализованих тоничко-клоничних напада)
- **Генерализоване** – захвата све делове НС
 - Поремећај свести са обостраним моторним симптомима који почиње нагло
 - Подела:
 - Само губитак свести: апсанс - petit mal (мали напад)
 - неконтролисане осцилације импулса између таламуса и коре великог мозга чијем настанку доприноси отварање Т- калцијумских канала таламичких неурона; на ЕЕГ- у: комплекс шиљак –талас са учесталошћу од 3 у секунди
 - Губитак свести праћен контракцијом попречно-пругасте мускулатуре (тоничко-клоничке (grand mal -велики напад), клонички, тонички или миоклонички, атонички).

Антиепилептици

- У основи сви АЕЛ инхибирају прекомерну активност можданих неурона.
- Своје дејство остварају преко једног или више механизма.

Антиепилептици

- **На ћелијском нивоу постоје три основна механизма дејства АЕЛ:**
 - Модулација волтаж зависних јонских канала
 - Потенцирање ГАБА-нергичке инхибиторне неуротрансмисије
 - Атенуација екцитаторне трансмисије (пре свега глутамат посредоване)

Антиепилептици

- **Избор антиепилептика на основу:**
 - Типа напада (основни лекови)
 - Апсанс: ЕТХ и VPA
 - Парцијални и тоничко-клонички: CBZ; OCZ, PHE, VPA, PB, LTG, TPM и LEV
 - Атонички и миоклонички: VPA, клоназепам и LEV
 - Остали АЕЛ као додатна терапија
 - Карактеристика лека
 - Ефикасност, нежељена дејства, комфор, цена лека
 - Карактеристика пацијента
 - Старост, ТМ, пол, присуство коморбидитета, стање јетре и бубрега

Антиепилептици

- **Циљ:** превенција напада (спречити прекомерну моздану активност)
- **Терапија:**
 - Монотерапија - успешна код 90% пациената
 - Дитерапија - ако је неуспешна монотерапија
(лекови са различитим механизмом дејства)
 - Рефрактерни облици: највише три лека
- Увођење лека у терапију: постепено, градирањем дозе до дозе одржавања која је индивидуална за сваког пацијента (потпуна контрола напада)
- Дужина терапије: хронична примена
- Укидање лека (постепено, током неколико месеци): после најмање 2 (до 5) година од последњег напада (да не дође до поновног напада који је онда још тежи).

Антиепилептици

- **Подела:**

- Класични или традиционални: фенобарбитон, примидон, фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, оксазолидиндиони (триметадион), сукцинимиди (етосукцимид)
 - Употреба: као монотерапија (основни АЕЛ)
- АЕЛ нове генерације (после 70-тих година)
 - синтетисани са циљем да се превазиђу нежељена дејства класичних АЕЛ
 - Лекови: ламотригин, топирамат, леветирацетам, окскарбазепин, габапентин, вигабатрин, тигабин, фелбамат, езогабин,
 - Употреба: најчешће као допунска терапија, сем окскарбазепина, ламотригина, топирамат и леветирацетама који се могу користити у монотерапији
- Други:
 - Бензодиазепини: клоназепам, диазепам, лоразепам, мидазолам
 - Ихибитори угљене анхидразе: ацетазоламид, султиам

Антиепилептици

- **Карбамазепин и окскарбазепин (CBZ и OCZ)**
- **Механизам дејства:**
 - Блокада Na канала (блокада зависна од употребе, селективност деловања лека)
 - Блокада глутамата на НМДА рецепторе
- **Нежељена дејства:**
 - ГИ тегобе, диплопија, поспаност, конфузија, атаксија, генерализовани еритем, пролазна леукопенија, хипонатремија (због потенцира дејства антидиуретског хормона)
 - Окскарбазепин: иста само мање изражена нежељена дејства
- **Специфичност:**
 - Карбамазепин
 - снажан ензимски индуктор CYP 3A4 изоензима
 - интеракције: ↓конц варфарина, других АЕЛ, оралних контрацептива, циклоспорина...
 - има активни метаболит: 10,11 ЦБЗ епоксид
 - има способност аутоиндукције
 - контрола КС (једном у три месеца): леукопенија и тромбоцитопенија
 - Употреба: у лечењу биполарног поремећаја и неуропатског бола (оба лека) и тригеминалне и гласофарингеалне неуралгије (карбамазепин);

Антиепилептици

- **Фенитоин (PHE)**
- **Механизам дејства:**
 - Блокада Na^+ , Ca^{2+} канала
 - Потенцира дејство ГАБА-е
- **Нежељена дејства:**
 - Тремор, атаксија, замућен вид, конфузија ГИ тегобе, хипертрофија гингива, грубе црте лица, акне, хирзутизам (жене), мегалобластна анемија (недостатак фолне киселине), остеомалација (недостатак вит Д)
- **Специфичност:**
 - Висок потенцијал за интеракције:
 - \uparrow везивање за протеине плазме (90%)
 - Ензимски индуктор
 - Сатурациона кинетика
 - Примена: орално (спора али потпуна апсорпција) и ив; не може им (услед неправилне апсорпције)
 - Фосфенитоин (про лек) – интрамускуларна примена
 - Употреба: лечење неуропатског бола и антиаритмик

Антиепилептици

- **Фенобарбитон и примидон (РВ и РРМ)**
- **Механизам дејства:**
 - Потенцира дејство ГАБА-е (ГАБА_A рецептори)
 - Повећава време за који је отворен канал за јоне хлора
- **Нежељена дејства:**
 - седација, умор, конфузија, дефицит фолне киселине, остеомалација...
 - Зависност: психичка и физичка
 - Примидон: више нежељених дејстава
- **Специфичност:**
 - Старе особе – парадоксално узбуђење
 - Деца - хиперактивност
 - Снажан ензимски индуктор
 - Интеракције: ↓конц варфарина, АЕЛ, оралних контрацептива, циклоспорина...
 - Дуг $t_{1/2}$: 75-120h
 - Примидон: у организму се делом метаболише у фенобарбитон, ретко или се не користи у клиничкој пракси (нема предности над РВ)
 - Употреба: све врсте напада, сем апсанса

Антиепилептици

- **Валпроична киселина и њене соли (На валпроат) (VPA)**
- **Механизам дејства:**
 - Блокада Na канала, T-тип Ca канала
 - Потенцира дејство ГАБА-е
 - Блокира дејства глутамата на НМДА рецепторе
- **Нежељена дејства:**
 - ГИ тегобе, панкреатитис, пораст ТТ, пролазна алопеција, раст коврцаве косе, тромбоцитопенија, тремор, атаксија, конфузија, полицистични оваријуми
 - Специфично: тежак хемијски хепатитис (не примењује се код деце млађе од 2(3) године)
- **Специфичност:**
 - Терапијски ефекат тек после неколико недеља (због спорог продирања у неуроне)
 - Висок потенцијал за интеракције:
 - ↑ везивање за протеине плазме (95%); истискује фенитоин и повећава његову слободну фракцију
 - ензимски инхибитор (CYP 2C19, 2C9)
 - интеракције: ↑ конц фенобарбитона, ламотригина, 10,11 ЦБЗ епохида
 - Контрола ензима јетре (једном месечно у првих 6 месеци): трансаминазе
 - Употреба:
 - **најшири спектар дејства: ефикасна за све врсте напада**
 - лечење: биполарног поремећаја, неуропатског бола и профилакси мигрене

Антиепилептици

- **Етосукцимид (ЕТХ)**
 - **Механизам дејства:**
 - Блокада Т- Ца канала (селективна блокада таламичких неурона)
 - **Нежељена дејства:**
 - ГИ: мучнина, повраћање, анорексија; главобоља
 - **Специфичност:**
 - дуг $t_{1/2}$: 40-60h услед спорог метаболизма на CYP3A4
 - Примена: орална (добра апсорпција)
- *До увођења етосукцимида користио се триметадион за лечење апсанса; данас напуштен због токсичности
- Употреба: апсанс, миклонички, тонички и атонички напади

Антиепилептици

- **Ламотригин (LTG)**
- **Механизам дејства:**
 - Блокада Na канала - неурони што користе глутамат и аспартат као трансмитере
- **Нежељена дејства:**
 - оспа, поспаност, диплопија, атаксија, главобоља, тремор
 - Специфично: синдром сличан грипу (утицај на синтезу простагландина)
- **Специфичност:**
 - Постепени увод у терапију (спорим градирањем дозе до 2 месеца) због могућности појаве Стивен Џонсоновог синдрома
 - Значајне клиничке интеракције:
 - АЕЛ ензимски индуктори (CBZ, PB, PE) дупло скраћују $t_{1/2}$ LTG-а
 - ($t_{1/2} = 24-37h \rightarrow 12-15h$)
 - АЕЛ ензимски инхибитори (VPA): дупло продужавају $t_{1/2}$ LTG-а
 - ($t_{1/2} = 24-37h \rightarrow 70h$)
 - Употреба: парцијални и генерализовани напади

Антиепилептици

- **Топирамат (ТРМ)**
- **Механизам дејства:**
 - Блокада Na канала
 - Потенцира дејство ГАБА-е
- **Нежељена дејства:**
 - Прве 4 недеље: поспаност, замор, отежан процес мишљења, конфузија
 - Хронична примена: нефротоксичност, хипертермија (лети - ↓знојење), акутни глауком, камен у бубрегу
- **Специфичност:**
 - Употреба: профилакса мигрене, лечење Ленокс-Гештаутовог и Вестовог синдрома

Антиепилептици

- **Леветирацетам (LEV)**

- **Механизам дејства:**

- Тачан се још увек не зна
 - Везивање за синаптичке везикуле (синаптички везикуларни протеин 2A) и отежава процес егзоцитозе

- **Нежељена дејства:**

- емоционална лабилност, несаница, анксиозност, агресивност, анорексија

- **Употреба:**

- као монотерапија или додатни лек у лечењу парцијалних епилепсија са или без секундарне генерализације, тоничко-клоничних напада (миоклиничних као додатна Th)

Антиепилептици

- Антиепилептици који се користе као допунски лек (уз основни АЕЛ):
 - **Габапентин**
 - **Механизам дејства:**
 - Повећава ослобађање ГАБА-е из пресинаптичких завршетака
 - **Нежељена дејства:**
 - поспаност, атаксија, умор, диплопије, тремор, поремећај гликемије..
 - **Употреба:**
 - обично заједно са блокаторима На канала ради контроле резистентних парцијалних епилепсија
 - лечење бола код науропатија
 - **Вигабатрин**
 - **Механизам дејства:**
 - Иреверзибилна инхибиција ГАБА-трансаминазе - потенцира дејство ГАБА-е
 - **Озбиљно нежељено дејство:**
 - дефекти у видном пољу (дејство на ретину)
 - **Употреба:**
 - само за пацијенте који не рагују на другу АЕЛ терапију

Антиепилептици

- Антиепилептици који се користе као допунски лек (уз основни АЕЛ):
 - **Тиагабин**
 - **Механизам дејства:**
 - Потенцира дејство ГАБА-е: блокада преузимања ГАБА-е у неуроне и глија ћелије (посебно у таламусу и хипокампусу)
 - **Нежељена дејства:**
 - тремор, слабљење концентрације, летаргија
 - **Употреба:**
 - допунски лек за лечење парцијалних напада
 - **Езогабин (ретигабин)**
 - **Механизам дејства:**
 - Отварања канале за калијум
 - **Нежељена дејства:**
 - ретенција урина, плавичаста пигментација ноктију, коже, усана и ретине
 - **Употреба:**
 - допунски лек за лечење парцијалних епилепсија са или без секундарне генерализације

Примена АЕЛ у трудноћи

- **Сви АЕЛ су тератогени**
- Морају се примењивати јер је мањи ризик по мајку и дете
 - **Ламотригин:** расцеп усне и непца
 - **Карбамазепин и валпроат:** дефект неуралне цеви (1-2%)
 - Валпроат: 12% тератогени ефекат
 - **Профлактичка примена:** 4mg фолне киселине пре и током трудноће
- У трудноћи је потребно: измерити ниво алфа фето протеина у крви и урадити УЗ преглед плода у другом тромесечју ради открића евентуалних аномалија
- Током трудноће, а посебно у другој половини трудноће долази до пада серумске концентрације АЕЛ: урадити ТДМ и прилагодити дозу лека
- Профилактичка примена витамина К код труднице пре порођаја (у 36. недељи) и новорођенчета: крварење (ако мајка узима фенитоин, фенобарбитон, карбамазепин, окскарбазепин)
- **Лактација:**
 - **дојење могуће сем при примени фенобарбитона или неких новијих АЕЛ**

АЕЛ и ТДМ

- **Неопходна је примена ТДМ-а:**
 - Уска терапијска ширина
 - Многобројне интеракције
 - На нивоу везивања за плазма протеине
 - На нивоу метаболизма: ензимски индуктори, инхибитори
 - Присуство других лекова у терапији (коморбидитет)
 - АЕЛ политерапија
 - Присуство активних метаболита (карбамазепин)
 - Сатурациона кинетика: фенитоин
 - Многобројна нежељена дејства
 - Велика интериндивидуална варијабилност
 - Хронична примена лека
 - Трудноћа, лактација
- Обавезан ТДМ за класичне (традиционалне) АЕЛ и ламотригин (значајне ФК интеракције са CBZ и VPA)