

# Epilepszia gondozása

Autóvezetés, Időskor, polymorbiditás, Status epilepticus, terápia rezisztencia, gyógyszer interakciók

Dr. Juhos Vera

Epihope Kft.

[www.epilepszia.eu](http://www.epilepszia.eu)

# Amiről szó lesz...

- **Epilepsziával élők gondozásának feladatai**
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# A kezelés alapelvei

- **Szindróma specifikus** kezelés
- A terápiás potenciál teljes kihasználása
- Adott **egyénre szabott** gyógyszer választás
- Adekvát mono-, vagy racionális biterápia

# Nagy a felelősség, hogy mit választunk

Frissen diagnosztizált epilepszia esetében,  
az első adekvátan választott  
antiepileptikum beállítását követően a  
betegek **60%-a tartósan rohammentessé**  
válik

# A kezelés célja

- A legalacsonyabb, jól tolerálható, effektív dózis elérése
- **Tolerancia és biztonságosság hosszútávon**
- Tartós rohammentesség: 60% az első választandó gyógyszer mellett tünetmentes lesz
- Mellékhatások elkerülése
- Lehető legjobb életminőség biztosítása

Neurofiziológia	Hatásmechanizmus	Antiepileptikum
1. Akciós potenciál terjedésének gátlása	1A. Fesz.-függő Na <sup>+</sup> -csatorna (gyorsan inaktiválódó)	carbamazepin, eslicarbazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, phenytoin, rufinamide
	1B. Fesz.-függő Na <sup>+</sup> -csatorna (lassan inaktiválódó)	lacosamide
	1C. Fesz.-függő K <sup>+</sup> -csatorna	retigabine
2. Thalamokortikális szinkronizáció gátlása	2. T-Ca <sup>2+</sup> -csatorna	ethosuximide
3. GABA-gátlás fokozása	3A. Cl <sup>-</sup> -csatorna (közvetlen)	phenobarbiturat, primidon, stiripentol
	3B. GABA-BZD-rec. modulátor	benzodiazepinek, neuroszteroidok
	3C. GABA metabolizmus	tiagabine, vigabatrin
4. Glu-excitáció csökkentés	4A. NMDA receptor	felbamate (részben)
	4B. Non-NMDA receptor	perampanel, topiramate (részben)
5. Neurotranszmitter felszabadulás módosítása	5A. P/Q-Ca <sup>2+</sup> csat. (α2δ alegység)	gabapentin, pregabalin
	5B. SV <sub>2</sub> A protein	Levetiracetam, brivaracetam
6. Komplex hatás	6. Többes hatásmechanizmus	felbamate, topiramate, zonisamide, valproat
7. Egyéb folyamatok	7. Egyéb mechanizmusok	sulthiam, ACTH, ketogén diéta, stb.

# ILAE 2013 Update

Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes

T.Glauser et al: Epilepsia 1-13, 2013

- 64 RCT és 11 meta analízis alapján vizsgálták a különböző hatóanyagokat

# Eredmények

## ➤ Felnőtt, fokális

- **A (bizonyítottan hatékony): CBZ,LEV, PHT, ZNS (LTG)**
- B (valószínűleg hatékony): VPA
- C (lehetségesen): GBP, LTG, OXB, PB, TPM, VGB
- D (esetlegesen): PRM, CLN

## ➤ Felnőtt generalizált:

- A: O
- B: O
- C: CBZ, LTG, OXB, PB, PHT, TPM, VPA

## ➤ Időskor:

- A: LTG, GBP
- B: O
- C: CBZ



# Kombinációs kezelés alapelvei 1.

- Racionális politerápiával a monoterápiával nem kielégítően kezelt betegek közel 30 %-a eredményesen kezelhető.
- Mindig egy vagy több monoterápiás kudarc után merül fel.
- Mindig a **hatásmechanizmus és mellékhatás/interakció alapján választunk** kombinált kezelést
- **Maximum 2-es kombináció**

# Kombinációs kezelés alapelvei 2.

- Célzott AE kezelés
- **Stratégia kialakítása**
- A gyógyszeres tapasztalatok **pontos dokumentálása**
- Egyszerű gyógyszerelésre való törekvés
- Indítás alacsony dózissal, emelés a hatásig ill. tolerancia határáig
- Interakciók kerülése
- Neurotoxikus tünetek monitorozása

# Racionális politerápia

## Irányelvek

- Eltérő hatásmechanizmusok
- Farmakokinetikai interakciók hiánya
- Legalacsonyabb hatásos dózisok
- Legjobb mellékhatás profil

## Fogalmak

- Supra-additív (szinergista )
- Additív
- Infra-additív (antagonista)

# Racionális biterápiák

- Azok a legsikeresebbek, ahol az egyik szer többszörös támadáspontú, míg a másik szerrel való kombinálása **szinergista** hatású lesz.
- GE: **VPA+LTG**, VPA+ESX, VPA+CLN, VPA+LEV, LTG+ZNS
- Myoclonus: VPA+TPM, VPA+ZNS, VPA+LEV
- Parciális: **LTG+VPA, CBZ+CLB**, (TPM, LEV, VPA, OXB )

# Amiről szó lesz...

- **Epilepsziával élők gondozásának feladatai**
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - **Terápia rezisztencia**
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

Terápia rezisztencia

Epilepsia, 51(6):1069-1077, 2010

**Definition of drug resistant epilepsy:  
Consensus proposal by the ad hoc Task  
Force of the ILAE Commission on  
Therapeutic Strategies**

Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, Gary Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Samuele Wiebe, Jacqueline French

# Miért érezték fontosságát?

- Nagyon **sokféle meghatározása** létezett a fogalomnak az elmúlt 20 évben
- Fontos a betegség **hosszú távú prognózisának** felállításához
- A **műtéti várományosok megfelelő időben** való kiválasztásához elengedhetetlen
- A **klinikai gyógyszer vizsgálatokba** beválasztandó betegek számára is elengedhetetlen
- Valós **epidemiológiai** adatokat szolgáltat
- 5-10 % **SUDEP** (PM indikáció)

# A terápia rezisztens epilepszia definíciója

**A terápiás rezponzibilitás egy dinamikus folyamat, nem egy fix status**

Abban az esetben mondható ki egy epilepsziás betegnél a terápia rezisztencia, ha 2 jól tolerált, megfelelően választott és alkalmazott antiepileptikus ütemtervvel (akár mono-, akár kombinált terápia) sem sikerül hosszantartó rohammentességet elérni



# Farmakorezisztencia feltételezett okai

- Multifaktoriális
- Neuronális hálózatok abnormális reorganizációja
- Neurotranszmitter receptorok alterációja
- Ion csatorna zavarok
- Megváltozott transzport folyamatok
- Astroglia diszfunkció
- Efflux transzport fehérjék fokozott expressziója

# Mit tudunk az AE rezisztenciáról?

## Biztosan összefügg

- Az első roham, első életéven belüli jelentkezésével
- A lázgörcs megjelenésével
- A roham számmal a gyógyszerbeállítás előtt
- A gyakori rohamokkal
- A roham típusal (parciális)
- Az epilepszia szindrómával (MTS)
- Az etiológiával (HS, FCD)

# Gyakorlati tanácsok terápia rezisztencia esetén

- Hatékonyság versus biztonságosság, tolerálhatóság
- Műtéti és egyéb nem gyógyszeres kezelési lehetőségek időbeni felvetése
- Hosszú-távú kezelési stratégia
- Egyénre szabott terápia a mellékhatás profil alapján
- Hatásmechanizmus figyelembe vétele
- Maximum 2 féle gyógyszer alkalmazása (biterápia:190 féle, triterápia:1140 féle)



# Amiről szó lesz...

- Epilepsziával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - **Gyógyszer interakciók**
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# Gyógyszerkölcshatások

- **Farmakodinámiás:** az adott gyógyszer megváltoztatja egy másik hatását a célszerven, mert azonos receptoron hat: MAO gátló + TCA szerotonin sy.
- **Farmakokinetikai:**
  - Abszorpciós: gyomor-bélrendszer
  - Eloszlási: plazma fehérje kötődés
  - Metabolikus: enzim effektus
  - Kiválasztási: vese

# Farmakokinetika

- **Fehérje kötődés mértéke**
- Máj oxidatív rendszereinek befolyásolása
- Vízterek nagysága és pH viszonyok megváltozása
- Farmakológiai receptor hatás
- Kiválasztás

# Fehérje kötődés

- **Magas: VPA, BDZ, CBZ, PHT, PHB, PRM**
- **Közepes: LTG, ESX, FBM, OXC**
- **Alacsony: LEV, TPM, GBP, PGB, VGB, ZNS, LCM, BRV**



# Metabolizmus fázisai

- **I.fázis:** CYT P 450 rendszer
- **II. fázis:** konjugálás következtében víz oldékonnyá válik
  - **Glukuronidáció:** uridin5 difoszfát glukuronin transzferáz:  
**UGT**
  - Szulfatálás: 3-foszfoadenozin 5 foszfoszulfát:PAPS
  - Metilálás: metiltranszferáz

# I. fázis: Oxidatív rendszerek elsődleges szerepe

- szteroid és neuropeptid jellegű endogén anyagok lebontása
- exogén anyagok (**gyógyszerek**) metabolizációja
- glükuronidáció és szulfatálás előkészítése

40/6 féle P450 enzim van, mely a gyógyszer metabolizációért felel

**1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1**

# 3A4 szerepe az interakciókban

## Serkentők

- Antiepileptikumok: **CBZ, OXB, FB, PHB, PHT, PRM**
- Prednisolon
- Rifampicin
- **Orbánc fű**

# 3A4 szerepe az interakciókban

## Gátlók

- SSRI
- Antimikróbás szerek
- **Antibiotikumok**
- Antimikotikumok
- Makrolidok és ketolidok
- Cimetidin
- **Grapefruit lé**
- **VPA**

# 3A4 szerepe az interakciókban

## Szubsztrátok

- Antidepresszívumok: TCA, **SSRI**
- Antipszichotikumok: atípusos, típusos
- Szedatohipnotikumok: BDZ, alprazolam, midazolam
- Fájdalomcsillapítók: kodein, tramadol, fentanil
- Antiaritmiás szerek: kinidin, propafenon
- Antibiotikumok: ciprofloxacin, **makrolidek**
- Tumor ellenes szer
- Antiparkinson szerek: Ropinirol, Tolkapon
- **B-blokkolók, Ca-csatorna blokkolók**
- HMG-KoA-reduktáz gátlók: **sztatínok**
- **Proton pumpa gátlók**

# Az 1A2, 2C9, 2C19 szerepe az epilepszia kezelésében



## **1A2: endogén és exogén ösztradiol lebontása**

- szubsztrát: **OAC, TCA, Clozapin, Warfarin**
- Inhibitor: Fluorokinolonok, SSRI, lidocain, grapefruit, koffein
- induktor: CBZ, koffein, dohányfüst (dohányzásról leszokás ⇒ gysz szint ↑)

## **2C9, 2C19: orális antidiabetikumok és non-szteroid gyulladáscsökkentők bontása**

- Inhibitor: SSRI, **VPA**, Ticlopidin, Clopidogrel, sztatinok, cimetidin
- Szubsztrát: **OAD, NSAID, Warfarin, CBZ, PHT, PHB, LCM, ACE gátló, sertralin, fluoxetin**
- Induktor: **CBZ, PHT, PHB**

# UGT-k szerepe az interakciókban

- **Endogén szubsztrátok:** szexuál szteroidok, szerotonin, thyroxin
- **Exogén szubsztrátok:** sztatinok, TCA, Clozapin, Morfin, VPA, NSAID, **LTG**, Retigabin,
- **Induktor:** szexuál szteroidok (terhesség elején az ösztrogén szint nő, glucuronidizáció gyorsul, LTG szint csökken)

# AE-ok metabolizmusa

- Oxidatív rendszereken keresztül metabolizálódik: **CBZ, ESX, FBM, OXC, PHB, PHT, PRM, VPA, ZON**
- Enzim induktor: **CBZ, ESX, FBM, OXB, PHB, PHT, PRM**
- Enzim inhibitor: **FBM, OXB (2C19), PHB, PRM, TPM, VPA**
- Enzim effektussal nem rendelkezik: **GBP, LTG (UGT), LEV, GVG, ZON, LCM, BRV**



# Kiválasztás

- Vesén át ürülő AE-ok: **LEV, LTG, TPX, GBP, ESX, VGB, FB, LCM, BRV**
- Dialízis befolyása:
  - **Erősen:** VGB (70%), GBP(70%),TPX(60%), FB (60%),CBZ (56%), LEV(51%), ESX (50%), LCM (50%)
  - Gyengén: LTG (30%)
  - Nem: VPA



# Amiről szó lesz...

- Epilepsziával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - **Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében**
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# Amiről szó lesz...

- **Zonisamid (Zonegran)**
- Perampanel
- Lacosamid (Vimpat)
- Eslicarbazepine (Zebinix)
- Brivaracetam (Briviact)
- Orvosi cannabis

# Eredmények

## ➤ Felnőtt, fokális

- **A (bizonyítottan hatékony): CBZ, LEV, PHT, ZNS**
- B (valószínűleg hatékony): VPA
- C (lehetségesen): GBP, LTG, OXB, PB, TPM, VGB
- D (esetlegesen): PRM, CLN

## ➤ Felnőtt generalizált:

- A: O
- B: O
- C: CBZ, LTG, OXB, PB, PHT, TPM, VPA

## ➤ Időskor:

- A: LTG, GBP
- B: O
- C: CBZ

# Keressük a helyét a Zonegránnak

- Hatásmechanizmus
- Farmakokinetika
- Mellékhatások
- Speciális betegcsoportok
- Speciális tulajdonságok

# Hatásmechanizmus

## ➤ **Komplex hatásmechanizmus:**

- Akciós potenciál terjedésének gátlása (Na és Ca csatorna blokkoló hatás)
  - GABA-erg gátlás fokozása
  - Glutaminerg excitáció csökkentése
  - Karboanhidráz bénító hatás
- 
- **Hasonló komplex hatású a topiramate , felbamate, valproat (mellékhatás!!!)**

# Farmakokinetika

- Felszívódás: **100%-os biohasznosulás**
- Eloszlás, Fehérje kötődés **mértéke:40-50%**
- **Lineáris farmakokinetika**
- Pgp (MDRI): gyenge inhibitora (Digoxin, kinidin!)
- Máj oxidatív rendszereinek befolyásolása: CytP450 3A4-en keresztül ürül és **nagyon enyhe (25%) gátlója (add-on terápiaiban fontos!)**
- **Stady state: 13 nap, T1/2: 60 óra (naponta 1x)**
- Kiválasztás: vesén át ürül



# Mellékhatások

- **Álmosság**
- **Anorexia, testsúly csökkenés**
- Rhinitis
- Szédülés, ataxia
- Fáradékonyság, memória zavar
- **Fejfájás**
  - Szulfonamid reakció
  - AHS, Stevens –Johnson
  - Vesekő, metabolicus acidózis
  - Pancreatitis
  - Pancytopenia
  - Renalis tubularis acidosis

# Egyedi tulajdonságok

- Étvágytalanság, testsúly csökkenés
  - **Obes beteg**
  - **Add-on terápia valproat és gabapentin mellett**
  - **Tinédzser generalizált epilepsziás nőbeteg**
  
- Napi egyszeri adagolás: Compliance
  - **Tinédzser**
  - **3 műszakban dolgozó**
  - **Idős beteg**

# Amiről szó lesz...

- Zonisamid (Zonegran)
- **Perampanel**
- Lacosamid (Vimpat)
- Eslicarbazepine (Zebinix)
- Brivaracetam (Briviact)
- Orvosi cannabis

# Perampanel hatásmechanizmusa

- Szelektív, non kompetitív **AMPA receptor antagonist** postszinaptikusan
- AMPA-receptor: glutamát mediált gyors szinaptikus transzmisszióért felel
- PER: gátolja az AMPA indukálta intracelluláris Ca növekedést

# Perampanel indikáció

- 12 éves kor felett, parciális epilepsziában adjuváns kezelésként
- Dózis: 2-12 mg/nap
- Súlyos máj és vesekárosodásban nem javasolt
- Hatékonyság prediktorai:
  - Egy AE mellé
  - Nem enziminduktor mellé

# Perampanel Farmakokinetika

- Felszívódás: jó
- T max: 2 óra
- **T<sub>1/2</sub>: 105 óra (naponta 1x)**
- Biológiai hasznosulás: közel 100 %
- **Fehérje kötődés: 95%**
- Kinetika: lineáris
- **Metabolizmus: Glukuronidáció, CYP3A4**
- Elimináció: 30% vizelettel, 70% széklettel

# PER interakciós potenciál

- Metabolizáció részben a CYP 3A4-en
- Gyenge inhibitora:
  - CYP 2C8 (orális antidiabetikumok, tumor ellenes szerek)
  - UGT 1A9 (OAC)
- Gyenge induktora:
  - CYP2B6 (diazepam, nikotin, propofol)
  - CYP 3A4

# PER és a női epilepszia

- Fertilitást nem befolyásolja
- **Csökkenti az OAC hatását (oda-vissza)**
- Állatkísérletekben nem teratogén
- **Nem jut át az anyatejbe**



# PER mellékhatásai

- Szédülés
- Álmoság
- Fejfájás
- **Agresszivitás (?)**
- Nem befolyásolja a kognitív, neuropsychológiai és magatartási paramétereket

# Amiről szó lesz...

- Zonisamid (Zonegran)
- Perampanel
- **Lacosamid (Vimpat)**
- Eslicarbazepine (Zebinix)
- Brivaracetam (Briviact)
- Orvosi cannabis

# LAC hatásmechanizmusa

- Szelektíven növeli a Na-csatornák lassú inaktiválását, a kórosan hyperexcitabilis funkciókat csökkenti, azonban a fiziológiásat nem befolyásolja
- Az epilepsziás állatmodelleken nagyon széles spektrumú hatékonyság
- Kiemelkedő hatékonyság status epilepticusban

# LAC indikáció

- **Adjuváns terápiaként**, felnőtt vagy 16 éves kor feletti serdülő betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére
- Dózis: 200-400 mg
- Nincs kontra indikáció
- **Monoterápiás alkalmazás 2017. januártól**: 16 év felett parciális epilepsziában
- Dózis: 200-600 mg

# LAC farmakokinetikája

- Biohasznosulás: **100 %**
- Fehérje kötődés: **alacsony (15%)**
- T<sub>max</sub>: 0,4-4 óra
- T<sub>1/2</sub>: 13 óra
- Kinetika: lineáris
- Steady state: 3 nap
- **Metabolizáció: CYT2C19 metabolizálja a 60%-át, így enziminduktorok mellett 25% dózis korrekció**
- Elimináció: 40 % változatlan formában, 95% vesén át ürül

# LAC mellékhatás

- Szédülés
- Fejfájás
- Diplópia
- Tremor
- Enyhe dózis függő PR szakasz megnyúlás

# Amiről szó lesz...

- Zonisamid (Zonegran)
- Perampanel
- Lacosamid (Vimpat)
- **Eslicarbazepine (Zebinix)**
- Brivaracetam (Briviact)
- Orvosi cannabis

# ECBX

## Hatásmechanizmus

- Feszültség függő Na csatorna gyors inaktivációját blokkolja
  - **Előny-hátrány**
- Inaktív metabolit
- 1/3 enzim induktor hatás
- Ritka hyponatréemizáló hatás
- **PR intervallum nő**
- **UGT metabolitja**
- **OAC: oda-vissza interakció**



# Amiről szó lesz...

- Zonisamid (Zonegran)
- Perampanel
- Lacosamid (Vimpat)
- Eslicarbazepine (Zebinix)
- **Brivaracetam (Briviact)**
- Orvosi cannabis

# BRV hatásmechanizmus

- Erős és szelektív affinitású ligandja a szinaptikus vesiculáris protein 2A (SV2A)-nak (15-30x erősebb, mint a LEV)
- Inaktív az AMPA receptoron (LEV)
- Nem befolyásolja a magas feszültséggel aktivált kalcium csatornákat
- Nagyon gyors átjutás a vér-agy gáton

H.Klitgaard: BRV: Rationale for discovery and preclinical profile of selective SV<sub>2</sub>A ligand for epilepsy treatment, *Epilepsia* 57(4), 2016

Briviact alkalmazási előírás 2016.július.07.

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

# BRV indikációja

- Adjuváns terápiaként, felnőtt vagy 16 éves kor feletti serdülő betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére
- Dózis: 50-200 mg
- Nincs kontra indikáció

# BRV farmakokinetikája

- Biohasznosulás: **100 %**
- Fehérje kötődés: **alacsony (15%)**
- **Tmax: 2 óra**
- **T1/2: 8-9 óra (2-3x naponta)**
- Kinetika: lineáris
- **Metabolizáció: elsődleges hidrolizáció CYT független, másodlagosan CYT2C19, 2C9**
- Elimináció: 10 % változatlan formában, 95% vesén át ürül

# BRV előnyei

- Nagyon gyors, azonnali hatáskezdés, titrálás nélkül
- Nagyon gyors agyi penetráció
- Alacsony interakciós potenciál
  - 2C9, 2C19 gátlói: antimikotikumok, SSRI, clopidogrel, valproát
  - 2C9, 2C19 serkentői: CBZ, PHB, PHT,
- Nincs enzimeffektusa
  - Enyhén gátolja az epoxid hidroxilázt, CBZ-epoxid minimálisan emelkedik, melynek klinikai hatása nem releváns

H.Klitgaard: BRV: Rationale for discovery and preclinical profile of selective SV<sub>2</sub>A ligand for epilepsy treatment, *Epilepsia* 57(4), 2016

Briviact alkalmazási előírás 2016.július.07.

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

# BRV mellékhatás profil

2186 BRV-al kezelt beteg hosszú távú  
(8,5 év) vizsgálata alapján

- Fejfájás: 20,9%
- Szédülés: 17,5%
- Álmoság: 15,2%
- Nasopharingitis: 13,2%
- Fáradtság: 11,3%

**M.Toledo: Safety, tolerability and seizure control during long-term treatment with adjunctive BRV for partial-onset seizure, Epilepsia 57(7), 2016**

**Briviact alkalmazási előírás 2016.július.07.**

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

# BRV és női epilepszia

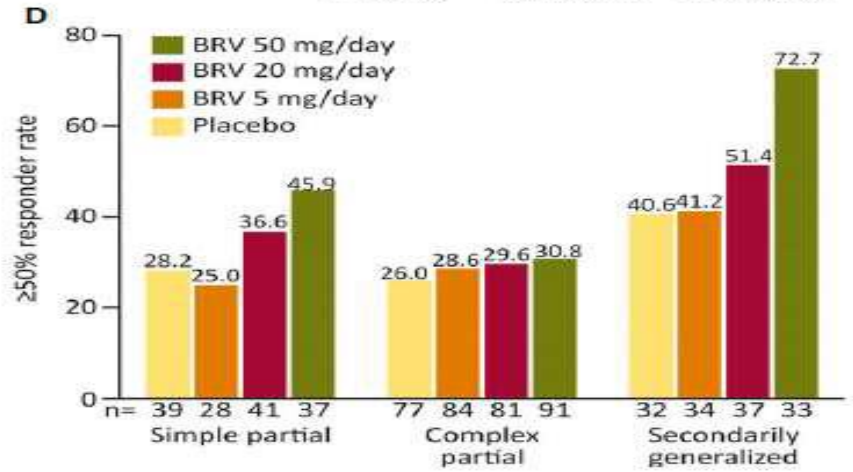
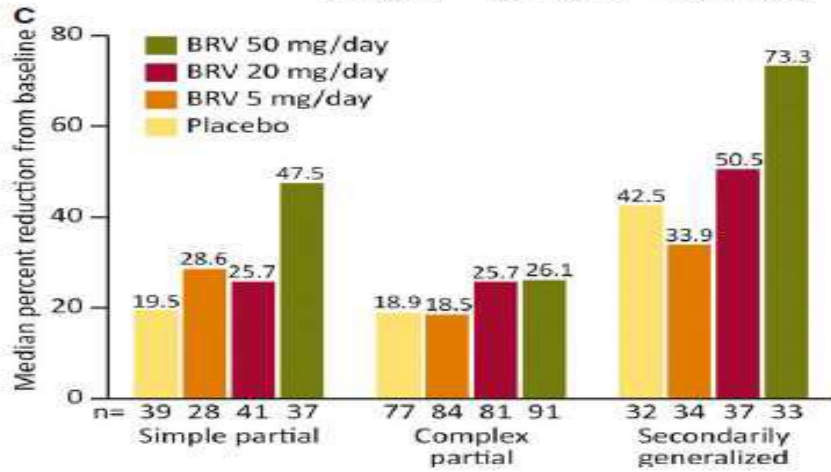
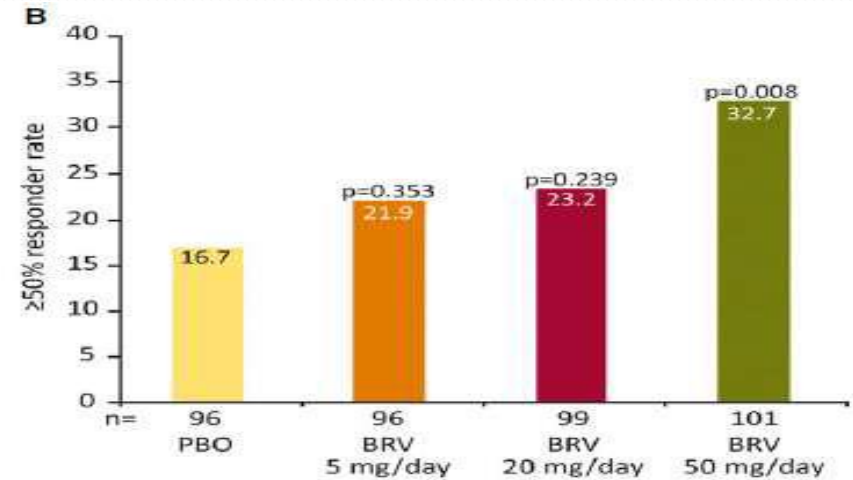
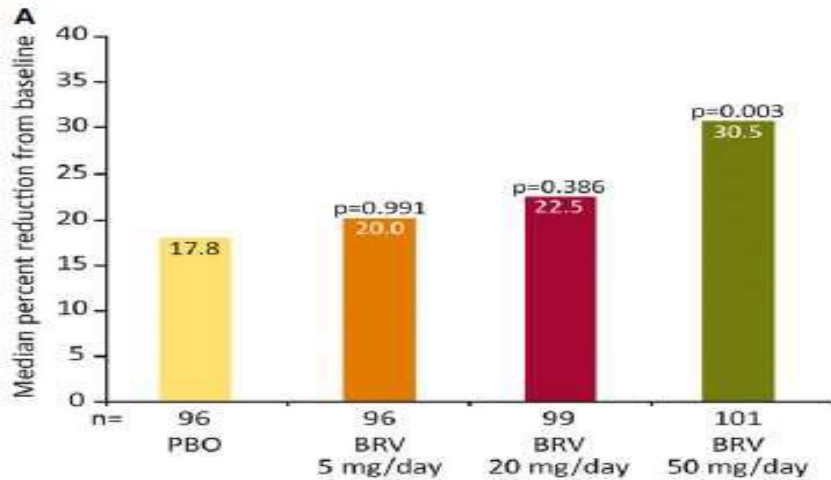
- Fertilitás: nem befolyásolja
- OAC: nem befolyásolja
- Teratogenitás: Állatkísérletesen nem teratogén
- Szoptatás: átmegy az anyatejbe, azonban nem ismert, a humán anyatej koncentráció mértéke

# BRV hatékonyság 1.

- 3 fix dózisú fázis III. vizsgálat; 1160 beteg
- Az 50% reszponder arány 34,2% (50 mg/nap), **39,5% (100 mg/nap)** és 37,8% (200 mg/nap) volt vs 20,3% placebo csoport
- A rohammentességi arány 2,5%, **5,1%** és 4,0% volt a BRV 50, **100**, és 200 mg/nap dózisaiban, míg a placebo csoportban esetében 0,5.
- **Másodlagos generalizációra nagyon hatékony**



# BRV: másodlagos generalizáció



Ryvlin et al; Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial; *Epilepsia*, 55(1):47-56, 2014

# BRV hatékonyság 2.

- Levetiracetam hatástalanság esetén is hatékony lehet
- Levetiracetam mellé adva nem fokozza a hatékonyságot
- Állatkísérletesen nagyon széles hatásspektrum
- Akut rohamgátlásban nagyon jó (humán PET vizsgálatok)

**J.M. Nicolas: BRV, a selective high-affinity SV<sub>2</sub>A ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action, Epilepsia 2016 Feb;57(2),**

**J. Hannestad: BRV enters the human brain faster than LEV, 12th Eu.Cong. on Epi., Prága**

# Amiről szó lesz...

- Zonisamid (Zonegran)
- Perampanel
- Lacosamid (Vimpat)
- Eslicarbazepine (Zebinix)
- Brivaracetam (Briviact)
- **Orvosi cannabis**

# Történeti áttekintés

- 5000 éve ismert a *cannabis sativa*, mint gyógyfű
- **1843: W.B.O'Shaughnessy (India): Cannabis és epilepszia kapcsolata**
- 1960-70: THC, CBD, CBDV, THCV izolálása
- 1988: Cannabinoid kötőhelyek azonosítása patkányban
- **1990:M. Herkenham: endocannabinoid rendszer felfedezése**
- 1991: Klónozzák az emberi CB1 receptort
- 1992: Az első endocannabinoid azonosítása: anandamid (arachnidonoiletanolamin) szanszkrit szó: boldogság
- 1993: Klónozzák az emberi CB2 receptort
- 1995: 2 AG felfedezése
- 1996: FAAH (endoCB lebontó enzim) felfedezése
- 2003: első endoCB előállító enzim klónozása
- 2007: új receptor (G-PR55) felfedezése, glutamát mediált excitatoros axon terminálison

# Cannabinoidok hatásai

- Antioxidáns
- **Gyulladás csökkentő (20 X ASA, 2 X szteroid)**
- **Kifejezett COX 2 gátlás**
- Antiemetikus, étvágygerjesztő
- Anxiolytikus
- Antipsychotikus
- Fájdalomcsillapító
- Antiproliferatív, antiangiogeneticus, antimetastatikus, proapoptotikus (GBL!)
- **Antiepileptikus**

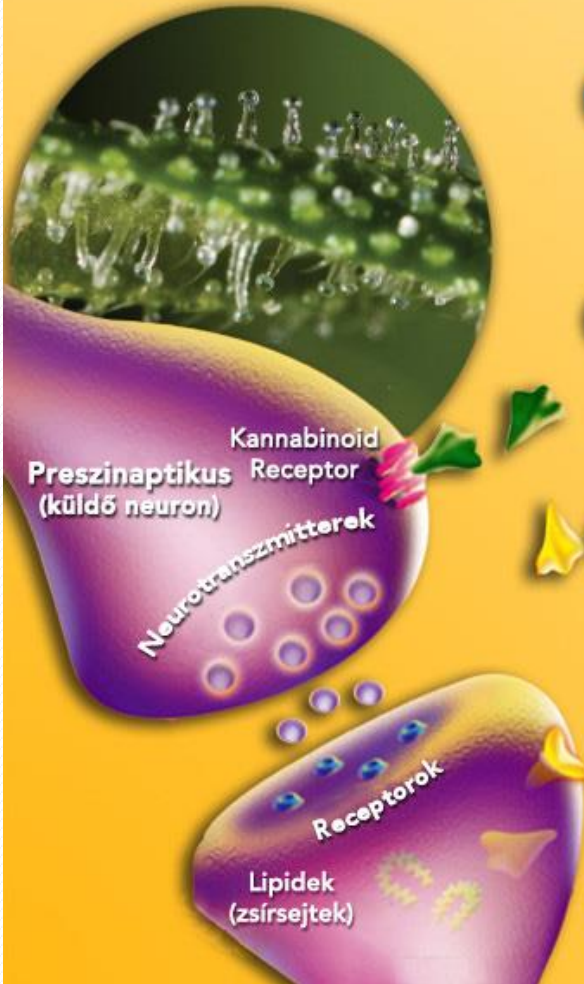
# Az Emberi Endokannabinoid Rendszer

A THC és a CBN úgy illeszkednek a kannabinoid receptorokba, mint kulcs a zárba.

Az Endokannabinoid Rendszer azért létezik, hogy a test által termelt kannabinoidokat, „Anandamid” és „2-AG”, fogadni tudja. Az EKR növényi alapú kannabinoidokkal való stimulálása visszaállítja az egyensúlyt és megszünteti a tüneteket.

A CB1 receptorok az agyban és a központi idegrendszerben koncentrálnak, de ritkábban a test más részeiben is előfordulnak.

A receptorok sejt-felületeken találhatóak meg



Tetrahidrokannabinol



Kannabidiol

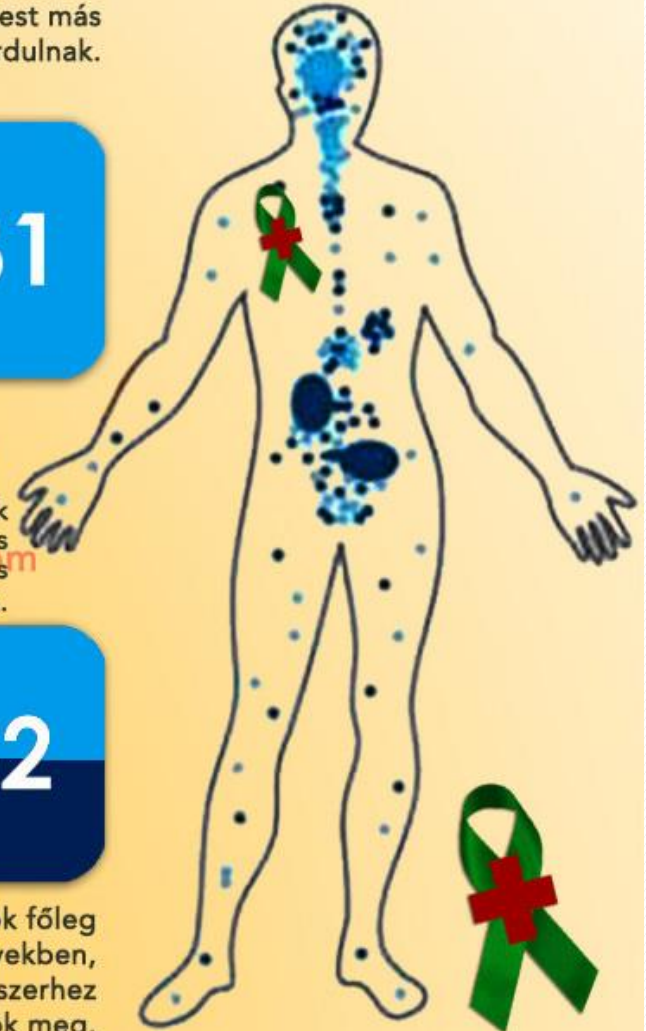
A CBD nem kötődik közvetlenül a CB1 és CB2 receptorokhoz, de erős közvetett hatásai vannak.



Kannabinol



A CB2 receptorok főleg a perifériás szervekben, különösen az immunrendszerhez kapcsolódó sejtekben találhatóak meg.



# Az endocannabinoid rendszer

- CB1-receptor: KIR-ben van túlsúlyban
- CB2-receptor: a periférián, különösen az immunrendszer sejtjeiben van jelen
- A legkiterjedtebb receptor rendszer a testben
- Az anandamid a THC-hez nagyon hasonló módon a CB1 endogén ligandja, míg a 2 AG mind a két CB receptort aktiválja

# CB1

- Cortexben
- Bazalis ganglionokban
- Cerebellumban
- Hippocampusban, amygdalában
- Thalamusban
- **Agytörzsben nagyon kevés van, ezért nincs légzés depriváló hatás**
  - Presynaptikus GABA és Glutamat axon terminálison egyaránt van
  - **Előfordulása a neuronokban funkcionálisan változik**



# Cannabis fajták

- **Növényi CB:**
  - **THC: tetrahydrocannabinol**
  - **CBD: cannabidiol**
  - **CBDV: cannabidivarin**
  - **CBC: cannabikromén**
  - **CBN: kannabinol**
- **Endogén CB:**
  - **Anandamid: CB1 agonista**
  - **2AG: 2-arachidonylglycerol: CB1, CB2 agonista**
- **Szintetikus CB:**
  - **Terpének nélkül (100 C21-terpén van azonosítva)**

# THC

- Kifejezett a psychoaktív hatása, mivel direkt CB1 receptor agonista
- Alacsony dózisban anticonvulzív: glutamát release csökkentő hatása révén
- Magas dózisban egyértelműen prokonvulzív, mivel ekkor már csökkenti a GABA-erg gátlást is
- Magas dózis esetén csökken a CB1 receptor szám (funkcionális plaszticitás)

# CBD

- Nincs psychoaktív hatása
- Nincs közvetlen hatása sem a CB1, sem a CB2 receptoron (alacsony affinitású antagonist)
- Speciálisan befolyásolja a neuronális excitabilitást, különösen a hyperexcitabilitást, mely CB1 független
- Endogén **adenozin** tónust szabályozza, mely modulálja a görcsküszöböt
- GPR55 antagonist: **befolyásolja a glutamát felszabadulást, különösen a hippocampusban**
- Antioxidáns, antiinflammatorikus, neuroprotectiv, tumor ellenes, antidepresszáns, anxiolytikus, antipsychotikus

# Az endocannabinoid rendszer és az epilepszia kapcsolata

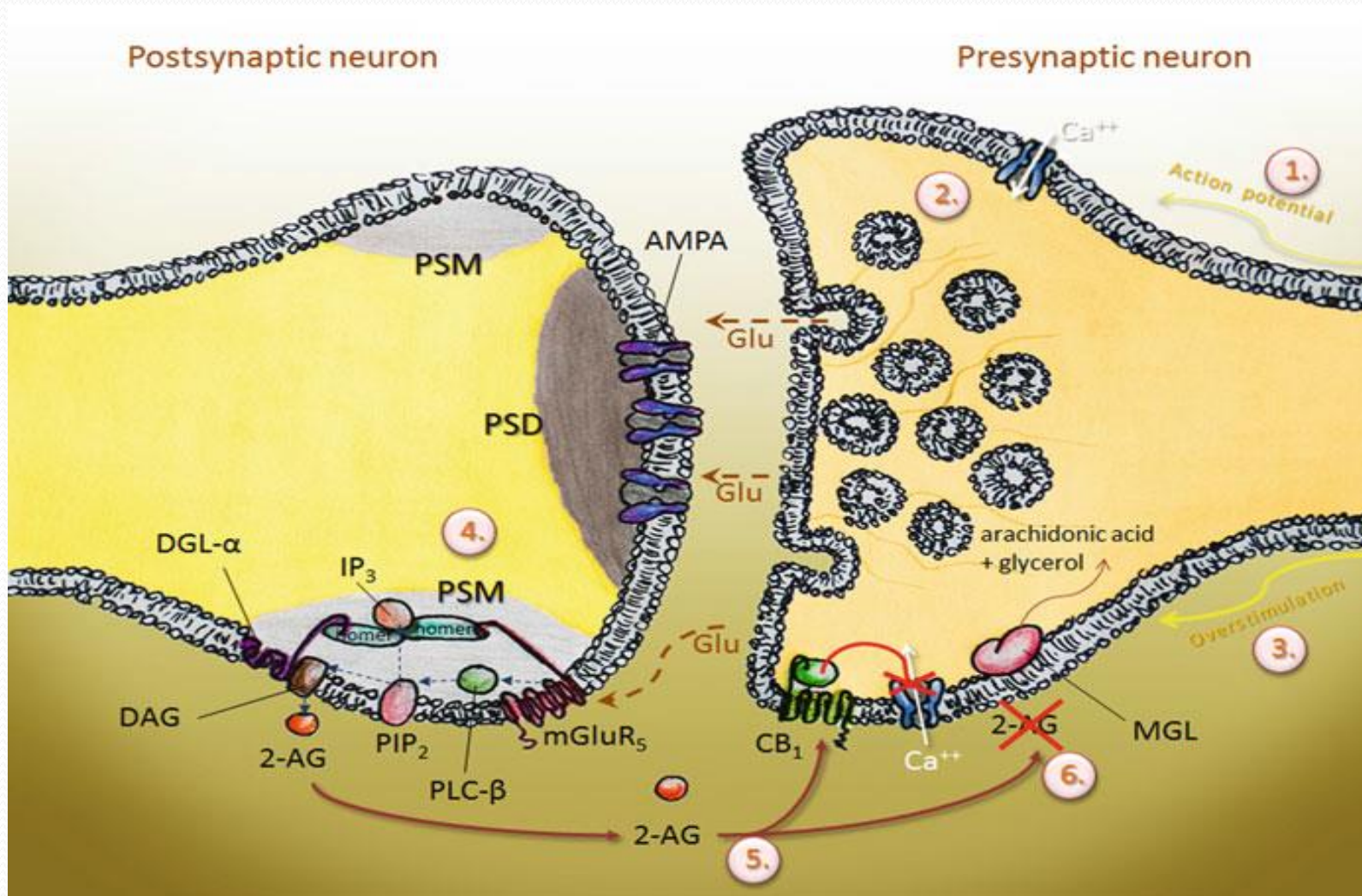
- Az endocannabinoid rendszer kontrollálja a neuronális hálózatok excitabilitását
- Egyértelmű szinapszis specifikus pathofiziológiai plaszticitása van
- - feedback: postsynaptikus neuron kontrollálja a presynaptikus CB<sub>1</sub> receptoron keresztül az afferens input-ot, ezáltal általánosan befolyásolja a neuronális hálózati excitabilitás küszöbét

# Synaptic Circuit-Breaker Model

(Katona I., Freund T., Somogyi P., 2008)

- Postszinaptikus glutamát receptorok eloszlása nem állandó, függ az aktuális preszinaptikus glutamát kiáramlástól
- Magas glutamát koncentráció mellett (epilepsziás aktivitás) a periszinaptikus glutamát receptor (mGluRs) is aktiválódik ami leállíthatja a folyamatot (2-AG)
- **Az endocannabinoid rendszernek tehát sejt és szinapszis specifikus plaszticitása és reorganizációja van**

# Synaptic Circuit-Breaker Model



# Antiepileptikus hatás

- Epilepsziás agyban megváltozik az endocannabinoid jelző rendszer: pathofiziológiás plaszticitása van
- Akut állatmodellekben nagyon hatékony
- Epileptogeneticus modelleken részben hatékony
- Krónikus epilepszia modelleken a kevésbé hatékony

# CBD farmakokinetika



- Alkalmazás: p.os, transdermalis, sublingualis, inhalációs (biohasznosulás jobb, T<sub>max</sub> rövidebb)
- Alacsony víz oldékonyság, irreguláris GI absorptio, first-pass metabolizmus jelentős
- Orális biohasznosulás < 10%
- T<sub>max</sub>: 90-120 perc
- T<sub>1/2</sub>: 24 óra
- Fehérjekötés: 99%
- Metabolizmus: Májon át CYP450 3A, 2C
- Induktora és inhibitora is mind a két enzimnek, sok az interakció



# Kérdések

- Melyik vegyület mire a legjobb
- Van-e szerepe a terpéneknek
- Milyen formában juttassuk be a szervezetbe
- Milyen dózisban adagoljuk
- Milyen arányban adagoljuk
- Hogyan határozzuk meg az egyéni érzékenységet
- Hogyan befolyásolja a fiziológias endocannabinoid rendszert az epilepsziásan módosult patológias hálózat



# Amiről szó lesz...

- Epilepsziával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Az AE leállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - **Komorbiditás, időskor**
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# Társbetegségek

- Belgyógyászati betegségek
- Nőgyógyászati szempontok: OAC
- Neurológiai betegségek: KIR tumorok
- Intenzív ellátás

# Belgyógyászati betegségek

- Antiaritmiás szerek: 3A4, 2D6
- Ca-Csatorna blokkolók: 3A4, 2D6
- Sztatinok: 3A4, 2C9
- Proton-pumpa gátlók: 3A4, 2C19
- H2 receptor blokkolók: 2D6
- OAD: 2C9, 2C19
- Makrolid és ketolidok: 3A4
- Fluorokinolonok: 3A4
- Retrovírus elleni szerek: 3A4, 2C9, 2B6

# Kardio-, Cerebrovaszkuláris betegségek

- **enzimeffektussal bíró AE-ok kerülése**
- **Clopidogrel:** 2C9 gátlás, 2B6 és 3A4-en metabolizálás
- **ASA:** 100% fehérje kötés (VPA),
- **Ca-csatorna blokkolók:** magas fehérje kötés, 3A4-en metabolizálódik
- rBF javítása (TPX)

# Cukorbetegségek



## Szoros együttműködés a diabetológussal

- inzulinelválasztást stimuláló OAD:
  - sulfonylurea és meglitinid analóg kerülendő enzimeff.-al bíró AE mellett (2C9, 2C19)
  - **D-fenilalanin származék szabadon alkalmazható**
  
- inzulinspóroló OAD:
  - thiazolidin kerülendő enzimeff.-al bíró AE mellett (2C19)
  - **biguanidok, alfa-glukozidáz inhibitor szabadon alkalmazható**
  
- AE választás szempontjai:
  - polineuropathia (GBP)
  - **PHT, VPA kerülendő**
  - testsúly kontroll

# Fontosabb gyógyszer-betegség interakciók 1.

## ➤ Kardiológia:

- Ritmuszavarok: összes **enzimeffektussal bíró AE kerülése**
- Hypertonia: **összes enzimeffektussal bíró AE kerülése**

## ➤ Vese betegség:

- Összes vesén át ürülő AE kerülése
- **Dialízis esetén speciális beállítás (VPA)**



# Fontosabb gyógyszer-betegség interakciók 2.

- Intenzív ellátás: (súlyos légzési rendell., veseelégtelenség, status epilepticus)
  - **metabolikus acidózis okozó (TPX, ZNS) szerek kerülése**
- Osteoporosis:
  - **Preventív szemlélet**
  - Enzimeffektussal rendelkező AE kerülendő
  - HRT megfontolandó
- Diabétesz:
  - Orális antidiabetikum beállítását követően **terápia revízió**

# Társbetegségek

- Belgyógyászati betegségek
- Nőgyógyászati szempontok: OAC
- Neurológiai betegségek: KIR tumorok
- Intenzív ellátás

# Tumor-related-epilepsy :TRE

- Jelentős etiológiai faktor epilepsziában
- Felosztása módosult
- Nagyon heterogén csoport az epidemiológia, pathológia, pathofiziológia, klinikai és prognosztikai szempontból
  - Tumor miatt operált esetekben 20-30%-ban van roham
  - Frissen dg.-ált epilepsziában 10-15%-ban fordul elő tumor

# LEAT's klinikai jellemzői: Long-Term

epilepsy-associated tumor (LGG:low grade glioma)

- Benignus biológiai viselkedés:ritka malignizálódás
- Benignus klinikai viselkedés:lassú növekedés
- Supratentoriális elhelyezkedés: 30-65%
- Corticalis lokalizáció:65%
- Temporális lokalizáció
- Fiatal felnőtt életkor
- Gyakori dysplasticus szövettan
- Epilepszia fennállása > 2 év

# LEAT's versus malignus tumorok

- LEAT's: 60-85%-ban társul epilepsziával
- GBM: 30-40%-ban társul epilepsziával
  
- Szövetteni besorolás:
  - Tumor klasszifikáció
  - Prognózis
    - Onkológiai
    - Epileptológiai
    - Terápiás válasz

# Tumorok epileptogenicitása

- A LGG-ák a sejtproliferációhoz **glutamátot** használnak, mint tumor növekedési faktort
- A tumor által infiltrált peritumorális cortexben az excitátoros tényezők fokozódnak
- A tumor környezetében alkalizálódás,  $K^+$  cc.  $\uparrow$  van, gap junction funkció módosul
- A tumor **mechanikus kompressziója** neuronális hálózati módosulást eredményez

# Tumorok kezelése

Tremont-Lukáts I.W. et al.: Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors, cochrane Database Syst, Rew., 2008

Profilaktikus AE beállítására nincs szükség, ha a tumor nem jár együtt epilepsziával

## **1 A Evidencia**

# Malignus tumorok melletti AE terápia

- Kemoterápia együttes alkalmazása esetén **enzim induktor AE beállítása nem javasolt (CBZ, PHT, PHB, OXB)**
- Sugárterápia együttes alkalmazása esetén **AHS-t okozó AE beállítása nem javasolt (CBZ, PHT, LTG)**
- GBM igazolása esetén az első választandó AE a **Valproat**
- III. generációs AE-ot előnyben kell részesíteni, mivel sokkal kedvezőbb a mellékhatás profil





# Valproat kedvező hatásai malignus tumorok esetén

- Gátolja a histone deacetylázt
- Fokozza a DNS kötő histone fehérje hyperacetylációját
- Fokozza a MGMT metilációját (kemoterápiás érzékenység)
- Fokozza az apoptosist és autofágiát

**Kedvezőtlen a tumor növekedésére**

**3-4 hónappal növeli az átlagos túlélési időt**



# Amiről szó lesz...

- Epilepsiával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Az AE leállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - **Komorbiditás, időskor**
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# Pathofiziológiás változások időskorban

- Testsúly csökken
- Izomszövet tömege csökken
- Össztestvíz-mennyiség csökken
- Zsírszövet mennyisége nő (kumuláció)
- Plazma fehérje koncentráció csökken
- Szív percvolumen csökken
- Vesefunkció csökken
- Máj metabolikus funkció romlik
- Egyes hormonok szekréciója csökken

# Farmakokinetikai változások idős korban

## ➤ Felszívódás:

- A pH neutrálishoz közelít
- Bél motilitás csökken

## ➤ Transzport:

- Albumin szint csökken

## ➤ Megoszlás:

- Víz oldékony gyógyszerek megoszlási volumene csökken
- Zsír oldékony gyógyszerek megoszlási volumene nő

## ➤ Metabolizmus:

- Máj tömege és vérátáramlása ugyan csökken, de az oxidatív metabolizmus és konjugatív metabolizmus mértéke, valamint a hepatocyták drog felvevő képessége nem változik

## ➤ Elimináció:

- Vesefunkció romlik: glomeruláris filtrációs ráta és a tubuláris funkció függvénye

# Farmakodinámiai változások idős korban

- **Csökkent receptor válasz:** adrenerg hatású gyógyszerek ,  
Glu-erg hatású gyógyszerek
- **Növekedett receptor válasz:** ópiátok és GABA-erg (BDZ!!!)  
hatású szerek

# Időskor ideális AE-a

- jó felszívódási tulajdonságai vannak
- kevésbé köt szérum fehérjéhez
- nem enziminduktor
- javítja a rBF-t
- nem befolyásolja a cukor anyagcserét
- pozitív kognitív hatása van
- nem befolyásolja az oszteoporózist
- pozitív hatása van a fájdalom szindrómákra



# Amiről szó lesz...

- Epilepsiával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Az AE leállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - **Gépjárművezetés**
- **Status epilepticus up date**



➤ **2015.03.31-től**

- Neurológus szakvélemény kell
- Mindenki alkalmatlan akinél ismétlődő eszméletvesztés vagy homályállapot van
- Alkalmas: 3+2-es szabály
- Szakorvosi vélemény alapján folyamatos felülvizsgálat (nincs időkorlát)

**Jelenleg nincs hatályos jogszabály**

# 13/1992. (VI.26.) NM rendelet 1. sz. melléklet, módosítása 2010. 12.31.

## **Általános szabályok**

- A szakorvos nem az alkalmasságról, hanem a beteg állapotáról ad szakvéleményt
- Az alkalmasságról a háziorvos illetve a foglalkozás egészségügyi ellátást nyújtó szolgáltató dönt
- Kötelező beszerezni a neurológus szakorvos véleményét

# 1. Alkalmassági csoport (B)

- Epilepszia betegség esetén **évenkénti felülvizsgálat** szükséges
- Generalizált: 1 év
- Fokális: 2 év
- Alkalmi: 6 hó

# Alkalmas: (B) spec. esetek

- Tartós tünetmentesség után, orvosi javaslatra történő gyógyszer csökkentés alatt jelentkező roham esetén, az eredeti terápia visszaállítását követően **3 hónap után (!)**

## 2. Alkalmassági csoport: C

### Alkalmatlan

- Olyan betegség esetén, mely epilepsziás rohamokkal vagy a tudatállapot hirtelen megváltozásával jár
- **Gyógyultnak nem tekinthető epilepszia esetében**
- Egyszeri, vagy többszöri epilepsziás roham esetében 2 éven belül
- VBI
- Arteria carotis rendszer működészavara
- Agysérülés vagy agyműtét esetén

## 2. Alkalmassági csoport:C

### Alkalmas

- 3+2-es szabály mellett negatív NMR és EEG (!)
- Első vagy egyszeri nem provokált epilepsziás rohamot követően AE mentesen **3 évig rohammentes**, vagy a kérelmező rosszulléte jól behatárolható, megelőző kórjel alapján (aura) (!)

# 2009/112/EK EU-s direktíva

## Definíciók

- Epilepszia: 5 éven belül 2 spontán roham
- Alkalmi roham: beazonosítható provokáló faktor, mely biztosan elkerülhető
- Első vagy egyszeri roham: 6 hónapig alkalmatlan, ezalatt kivizsgálás és felülvizsgálat kell

# Úrvezetői jogosítvány (B)

- Kezelt epilepsziás beteg esetén 1 év rohammentesség után megadható
- Az első 5 évben folyamatos (!) felülvizsgálat kell
- Kizárólag alvás alatti roham esetén akkor, ha a betegség legalább annyi ideje fennáll, mint amennyi a rohammentesség ideje
- Tartós tünetmentesség után, orvosi javaslatra történő gyógyszer csökkentés alatt jelentkező roham esetén, az eredeti terápia visszaállítását követően **6 hónap után** (!)



# Hivatásos (C)

- Részletes kivizsgálás (nincs agyi strukturális eltérés, EEG negatív)
- Provokált rohamra ugyanaz érvényes, mint a „B”-nél
- Ha agyi strukturális eltérés van, akkor csak akkor lehet, ha a **rohamkockázat becsült értéke 2% alatt van**
- Első vagy egyszeri roham esetén AE nélkül 5 év rohammentesség
- Korábban diagnosztizált epilepszia esetén 10 év AE menetesség melletti rohammentesség

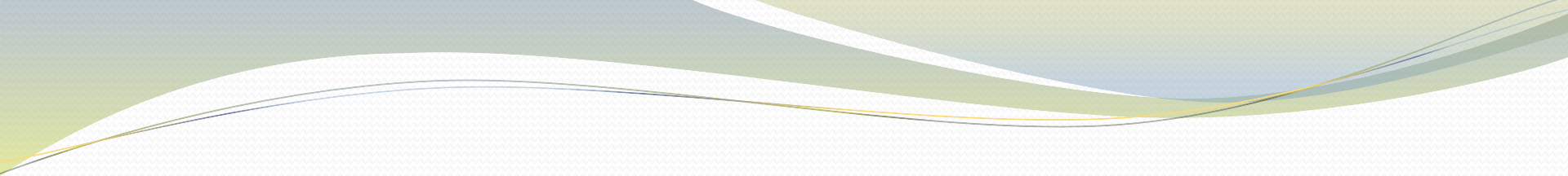


# Amiről szó lesz...

- Epilepsziával élők gondozásának feladatai
- **Gyógyszeres kezelés**
  - Az első AE beállítás szempontjai
  - Az AE leállítás szempontjai
  - Racionális politerápiák
  - Terápia rezisztencia
  - Gyógyszer interakciók
  - Újdonságok az epilepszia gyógyszeres kezelésében
- **Speciális betegcsoportok és élethelyzetek**
  - Komorbiditás, időskor
  - Gépjárművezetés
- **Status epilepticus up date**

# Status Epilepticus up date

- **SE definíciója, típusai, incidenciája, mortalitása és etiológiai tényezői**
- SE: újdonságok az alap kutatásokban
- SE kezelésének általános irányelvei
- Szuper refrakter SE kezelése
- Leggyakoribb hibák és buktatók az SE kezelése során



**A definition and classification of status epilepticus –  
Report of the ILAE Task Force on Classification of Status  
Epilepticus**

E. Trinka, H. Cock, D. Hesdorffer, A.O. Rossetti, I.E.  
Scheffer, S.Shinnar, S.Shorvon, D.H. Loweinstein  
Epilepsia, 56(10):1515-1523, 2015

# Korábbi definíció

A kéreg körülírt területének vagy egészének tartós működészavara, mely folyamatosan fennálló (30perc) vagy feltisztulás nélkül zajló, ismétlődő epilepsziás rohamokkal jár (MEL)

Fajtái: parciális, generalizált, epilepszia parciális continua (ILAE, 1981)

# Cél

- Egy olyan új dinamikus fogalomrendszer megalkotása, klasszifikáció kidolgozása, mely alkalmas arra, hogy:
  - A klinikusok közös nyelven beszéljenek a diagnózis megalkotása során
  - A kezelési stratégiák hatékonysága növekedjen
  - Epidemiológiai adatok gyűjtéséhez közös szempontokat szolgáltatasson
  - Az alapkutatáshoz is támpontokat nyújtson

**A SE nem egy önálló entitás, sokkal inkább egy tünet számtalan etiológiával**

# Új meghatározás

- A SE egy olyan állapot, ahol vagy sérülnek a roham befejeződés mechanizmusai, vagy a rohamindító mechanizmusok egy abnormálisan elhúzódó rohamállapothoz vezetnek.
- A SE egy olyan állapot, melynek tartós központi idegrendszeri következményei lehetnek (idegsejt halál, neuronális sérülés, a neuronális hálózatok változása) függően a status epilepticus típusától és a fennállásának tartamától.



# Definíció fogalmi működési dimenziói

- **T1**: azt az **idő pillanatot** jelzi, amikor a klinikai állapotból egyértelműen látszik, hogy egy abnormálisan elhúzódó rohammal állunk szemben, így feltétlenül el kell kezdeni a roham sürgősségi ellátását (spontán oldódás nem valószínű)
- **T2**: azt az **idő pillanatot** jelzi, amikor már hosszú távú idegrendszeri következmények kialakulásával kell számolni a halmozott rohamok következtében (neuronális károsodás, hálózati sérülés vagy reorganizáció)

# T1, T2 szükségessége

- T1 meghatározza, hogy mikor és milyen típusú kezelést indítsunk
- T2 meghatározza, hogy mennyire legyünk agresszívek a kezeléssel

# Működési dimenziók idő pillanatai

<b>SE típusa</b>	<b>T<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>2</sub></b>
<b>Tónusos-klónusos</b>	5 perc	30 perc
<b>Fokális SE részleges tudatzavarral</b>	10 perc	60 perc felett
<b>Absence SE</b>	10-15 perc	Nem tudjuk

# Az új klasszifikáció 4 tengelye

- **Semiológia**
- Etiológia
- EEG összefüggés
- Életkor
  - Neonatalis: 0-30 nap
  - Csecsemőkori: 30 nap-2 év
  - Gyermekkori: 2-12 év
  - Serdülő és felnőttkori: 12-59 év
  - Időskori: 60 év felett

# Semiológia 1.

2 taxonómia kritérium:

- A domináló **motoros tünetek** megléte vagy hiánya
- Mennyiségi és minőségi foka a **tudatzavarnak**

# Semiológia 2.

- **Dominánsan motoros tünetek: CSE**
- Konvulzív SE: Generalizált CSE, stb.
- Mioklónusos SE: kómával vagy anélkül
- Fokális motoros SE: Jackson SE, EPC, stb
- Tónusos SE
- Hyperkinetikus SE
- **Nincsenek motoros tünetek: NCSE**
- NCSE kómával (ide tartozik a subtle SE is)
- NCSE kóma nélkül:
  - Generalizált: Absence SE, atípusos absence SE, stb.
  - Fokális: aura continua, afáziás SE, tudatzavarral járó SE
  - Nem eldönthető, hogy gen. vagy fokális: autonóm SE

# Az új klasszifikáció 4 tengelye

- Semiológia
- **Etiológia**
- EEG összefüggés
- Életkor
  - Neonatalis: 0-30 nap
  - Csecsemőkori: 30 nap-2 év
  - Gyermekkori: 2-12 év
  - Serdülő és felnőttkori: 12-59 év
  - Időskori: 60 év felett

# Etiológia 1.

- Etiológia **ismert**: régi nomenklatúra szerint szimptomás
  - **Akut**: STROKE, intoxikáció, encephalitis stb.
  - **Távoli**: poststroke, postencephalitis, stb.
  - **Progresszív**: tumor, PME demencia
  - SE meghatározott elektroklinikai szindrómában
- Etiológia **nem ismert**: régi nomenklatúra szerint kryptogén



# Etiológia:Felnőtt, nem epilepszia betegségben

- Cerebrovascularis betegségek (frontális, temporális)
- **CNS gyulladós betegségek**
  - Bakteriális, virális meningitis / encephalitis
  - Toxoplasma, tbc, cysticercosis
- Intracranialis tumorok
- Trauma
- Alkohol megvonás
- AE gyógyszer megvonás
- Hypoxia /Anoxia
- **Metabolikus zavarok: elektrolit zavar, CH anyagcserezavar, acidosis (máj és veseelégtelenség)**

# EEG korreláció

- Lokalizáció
- Az EEG minta leírása
- Morfológia leírás
- Idő függő tulajdonságok
- Befolyásolhatóság
- Beavatkozásra való (gyógyszer) reakció az EEG-on

# Újdonságok: alapkutatás

- **5 perccel** a SE kialakulása után kezd csökkenni a HS és cortex érzékenysége a GABA agonista szerekkel szemben
- **10 perccel** az SE kialakulása után megindul a GABA receptorok lizoszómális bontása
- **30 perccel** a SE kialakulása után gyorsan nő a sejtfelszíni NMDA receptorok száma a g. dentatus és CA3 régióban
- 40 perccel a SE kialakulása után megindul a sejthalál és sejtek metabolikus változásai
- **2 órával** az SE kialakulása után hálózati reorganizáció indul meg

# A SE kezelése az idő függvényében

- **Korai fázis** (5-10 perc):
  - Ép GABA/BDZ receptorok
- **Középső fázis** (10-30 perc):
  - A HS-ban már jelentősen csökken az érzékenység a GABA-erg szerekkel szemben
- **Késői fázis** (30 percen túl):
  - Cortex érzékenysége is csökken a GABA-erg szerekkel szemben
- **Refrakter fázis** (60 percen túl): A GABA receptorok száma jelentősen csökken (lizoszómális bontás)
- **Szuper refrakter fázis** (24 órán túl): NMDA receptorok száma jelentősen nő, mind a HS-ban, mind a cortexben

# Refrakter SE

- **Ha két vagy három (adekvát módon és mennyiségben) alkalmazott AE ellenére egy órán túl fennmarad a SE**
- Disconnectio elindítása EEG követés mellett, a suppression burst minta eléréséig, minimum 24 órás tartammal **(EEG követés)**

# Szuper Refrakter SE

- **24 órán túli disconnectio után is folyamatosan fennálló vagy újra induló SE**
- Előf.gyak.: 12-42 %-a az összes SE-nak
- Mortalitás: 30-50%
- Igen nagy szövődmény ráta

# Etiológia

1. **Koponya trauma:** sejt pusztulás, gliosis, hálózati reorganizáció
2. **Stroke:** hypoxia, anoxia, hálózati reorg.
3. **Gyulladásos betegség:** celluláris metabolizmus változás
4. **Immunológiai betegség**
5. **Mitochondriális betegség**
6. **Intoxikáció**
7. **Ismeretlen (NORSE)**

**GABA refrakter, Glutaminerg**

# A SE kezelésének célja

- **Harc az idővel**
- A sejtpusztulás megelőzése
- Neuroprotectio, **progresszió megállítása**
- Szövődmények elkerülése



# SE ellátás 3-as szabálya

1. Vitális funkciók folyamatos monitorozása és stabilizálása
2. **Az alapteregség (etiológia)korai tisztázása és kezelése**
3. A SE adekvát epileptológiai kezelése

# SE Epileptológiai kezelése

1. Vitális funkciók folyamatos biztosítása
2. **Azonnali antikonvulzív lökés kezelés rövid hatás kezdetű szerrel (BDZ)**
3. **Az első rövid hatás kezdetű szer beadását követően azonnal bázis terápia indítása (PHT,PHB, VPA, LEV) (GABA-erg)**
4. Az első bázis terápia hatástalansága esetén egy második kombinálása (nem GABA-erg)
5. Refrakter SE esetén általános anaesthesia indítása (EEG burst suppression)

# Azonnali antikonvulzív lökés terápia

- Lorazepam: 0,1 mg/kg (**remény van a hazai bevezetésre**)
- **Diazepam: 0,15-0,30 mg/kg**
- Clonazepam: 3-4 mg/100 ml infúzióban
- Midazolam: 0,2 mg/kg telítés (**i.m.!**)

# Bázis terápia indítása

- **Valproat:** 600-1200 mg azonnal (15-18 mg/kg), majd 1500-2000 mg/24 óra
- **Phenytoin:** 500-1000 mg azonnal (18-20 mg/kg), majd szoros vérszint monitorozás (nem lineáris a kinetikája) 50mg/perc sebességgel
- **Levetiracetam:** 400-800 mg azonnal (10 mg/kg), majd 2500-4000 mg/24 óra
- **Lacosamide:** 50-200 mg azonnal, majd 200-400 mg/24 óra

# SE Epileptológiai kezelése

1. Vitális funkciók folyamatos biztosítása
2. Azonnali antikonvulzív lökés kezelés rövid hatás kezdetű szerrel (BDZ)
3. Az első rövid hatás kezdetű szer beadását követően azonnal bázis terápia indítása (PHT,PHB, VPA, LEV) (GABA-erg)
4. Az első bázis terápia hatástalansága esetén egy második kombinálása (nem GABA-erg)
5. **Refrakter SE esetén általános anaesthesia indítása (EEG burst suppression)**

# Propofol

## Előny

- Könnyen alkalmazható
- Jó farmakokinetika
- Nincs interakció

## Hátrány

- **GABA-erg**
- Nincs elsődleges AE hatás
- Propofol szindróma kialakulásának veszélye idő függvényében
  - Halálos mitochondrialis és celluláris metabolikus zavar

# Thiopental/Pentobarbital

## Előny

- Erős AE hatás
- Relatív biztonságos hosszútáv alkalmazás
- Teoretikus neuroprotectio
- IC nyomás csökkentés

## Hátrány

- **GABA-erg**
- Hátrányos farmakokinetika
  - Akkumuláció
  - Hosszú felezési idő
  - interakciók
- Hypotensio
- Cardiorespiratoricus depresszió

# Midazolam

## Előny

- Erős AE hatás
- Tartósan lehet infúzióban alkalmazni
- Nincs akkumuláció

## Hátrány

- **GABA-erg**
- Gyorsan kialakuló tolerancia
- Erős légzés deprimáló hatás
- Enzim effektus
  - C3A4 szubsztrát



# Ketamin

## Előny

- **Nem GABA-erg**
- **NMDA antagonistista**
- Potenciális neuroprotekción
- Nincs cardiorespiratorikus mellékhatás

## Hátrány

- Potenciálisan neurotoxikus

# Általános ajánlás SR-SE kezelésében

1. **Az alapteregség kezelése**
2. Általános anaesthesia lépései
  1. Ketamin
  2. Thiopental
  3. Propofol
3. 24-48 óránként felengedni
4. AE választás lépései
  - **PHB, PHT, VPA kerülése**
  - **LEV, LCM előtérbe helyezése**

# AE választás szempontjai

- Nagy dózisban max. 2-3 félét együtt
- **Ne elsődlegesen GABA-erg szert**
- Jó farmakokinetika
- Ne legyen interakció
- Ne okozzon AHS-t
- Kímélje a májat és a vesét

# Status Epilepticus up date

- SE definíciója, típusai, incidenciája, mortalitása és etiológiai tényezői
- SE: újdonságok az alap kutatásokban
- SE kezelésének általános irányelvei
- Szuper refrakter SE kezelése
- **Leggyakoribb hibák és buktatók az SE kezelése során**

# Amire mindig figyelni kell!!!

- **Fehérje kötés:** VPA, BDZ, PHT, PHB

- Karbapenem !

- **Oxidatív enzim rendszerek:** C3A4

- Induktor: PHT, PHB

- Inhibitor: VPA

- Nem hat rá: LEV, LCM

- Szubsztrát:

- Szedatohipnotikumok: BDZ

- Fájdalomcsillapítók

- AB: Ciprofloxacín, makrolid

- Proton-pumpa gátlók

# Különbségek: CSE-NCSE

- Szomatikus szövődmények hiánya:
  - Dehidráció, vércukorszint változás, elektrolit (K) zavar
  - Rhabdomyolysis
  - Akut vese és májelégtelenség
  - Akut szívelégtelenség, AMI
  - Aspiráció, tüdő ödéma, pulmonáris hypertónia
  - Hyperpyrexia
  - Agyi hypoxia

# Gyakori hibák SE kezelése kapcsán

- Az **im.** gyógyszeradás a bizonytalan felszívódás miatt **kontraindikált**
- Több gyógyszer kisebb adagja helyett a választott szer vagy szerek **egyénre szabott maximálisan ajánlott adagját** kell alkalmazni (kivéve disconnectio)
- Az **ismert**, gyógyszert szedő betegnél, a már bevált **AE pótlása** javasolt parenterális formában, egy új AE helyett

# Üzenet 1: Gyermekgyógyászok

- Folyamatos EEG követés
- Alvás vizsgálat nem mellőzhető
- **Nem kell agresszíven kezelni**
- **GABA-erg szereket csak nagyon korai felismerés esetén érdemes preferálni**
- Nem GABA-erg szereket előtérbe helyezése



# Üzenet 2: Felnőttgyógyászok

- **Kómás vagy komatózus betegnél mindig gondoljunk rá, akkor is ha nem volt epilepszia az anamnézisben (akut vagy krónikus máj és veseelégtelenség!)**
- Folyamatos EEG követés elengedhetetlen
- Az agresszív kezeléssel a szövődmények, mortalitás előfordulása emelkedik
- Idő faktor!
- Nem GABA-erg szerek előtérbe helyezése

